

Etude statistique de 100 cas de Leucémie myéloïde et de leur traitement Radiothérapique

Premiers résultats du traitement par le Radiophosphore

Travail du Service du Professeur CROIZAT
et du Docteur REVOL, à Lyon,
du Service du Docteur B. MULLER, à Saint-Etienne
et du Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine
de Lyon

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 FÉVRIER 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BOUVET Roger

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne Lauréat des Hôpitaux de Saint-Etienne

Né le 13 Février 1923 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553211_0069

ÉTUDE STATISTIQUE
DE 100 CAS DE LEUCÉMIE MYÉLOIDE
ET DE LEUR TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE

PREMIERS RÉSULTATS DU TRAITEMENT
PAR LE RADIOPHOSPHORE

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	HERMANN
Assesseur	GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE,
SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MAYOUX
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphie.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	X...
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Médecine du Travail.....	BOURRET
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	X...
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène.....	SOHIER
Biologie médicale.....	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.
Botanique et cryptogemie.....	NETIEN
Pharmacie, analytique pharmaceutique.....	BADINAND.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie	MM. COUDERT	Bactériologie	MM. A. BERTOYE
Parasitologie	ROMAN	Physiologie	CHATONNET
Histologie	X...	Physiologie	CIER
		Biochimie médicale.....	R. CREYSSEL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale BRUN
Pathologie médicale..... M. GIRARD
Pathologie médicale..... P. GIRARD
Pathologie médicale..... JEUNE
Pathologie médicale..... VACHON
Pathologie médicale..... GALY
Pathologie médicale..... GONIN
Pathologie chirurgicale.. BÉRARD
Pathologie chirurgicale.. DARGENT
Pathologie chirurgicale.. DESJACQUES
Pathologie chirurgicale.. LABRY
Pathologie chirurgicale.. MANSUY
Pathologie chirurgicale.. A. TRILLAT
Pathologie chirurgicale.. GUILLET
Orthopédie..... J. MARION
Obstétrique..... BROCHIER
Obstétrique..... MAGNIN
..... MATHIEU

MM.

Anatomie pathologique.. A. GUICHARD
Anatomie .. M. LATARJET
Neuro-chirurgie..... LECUIRE
Oto-rhino-laryngologie .. X...
Ophtalmologie..... PAUFIEUX
Urologie..... PERRIN
Dermato-syphiligraphie .. THIERS
Médecine légale..... ROCHE

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AG

MM.

Hygiène BENAZET
Histologie L. DUMONT
Physique biologique.. MORET
Pharmacie et Pharmacol. A. CIER
Chimie organ. et toxicol. L. PERROT

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène	MM. BENAZET
Histologie.....	L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET
Pharmacie et Pharmacol.	A. CIER
Chimie organ. et toxicol.	L. PERROT

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEVRAT, Président ; BERGER, DARGENT, GONIN, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Etude statistique de 100 cas de Leucémie myéloïde et de leur traitement Radiothérapique

Premiers résultats du traitement par le Radiophosphore

Travail du Service du Professeur CROIZAT
et du Docteur REVOL, à Lyon,
du Service du Docteur B. MULLER, à Saint-Etienne
et du Laboratoire de Physique de la Faculté de Médecine
de Lyon

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 FÉVRIER 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BOUVET Roger

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon
Interne Lauréat des Hôpitaux de Saint-Etienne
Né le 13 Février 1923 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE

La délicatesse de son cœur, son immense tendresse, sont pour nous le plus précieux des soutiens. Sa vie toute entière consacrée au bonheur des siens est un pur exemple d'abnégation.

Nous lui dédions ce modeste travail, en témoignage de reconnaissance infinie, d'immense affection et de profond respect.

A MON PÈRE

Il nous a permis de poursuivre nos études avec le minimum de préoccupations matérielles. Puisse-t-il ne pas le décevoir dans les espérances qu'il a placées en nous.

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

A MES NIÈCES

LILIANE, NICOLE, DANIELLE et PASCALE

A MON FILLEUL

Denis MONTAGNON

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur LEVRAT

Nous avons eu l'honneur d'être son externe pendant un semestre et de rester ensuite une année à sa consultation.

L'étendue de ses connaissances, la rigueur de ses discussions et l'équilibre de son jugement nous ont particulièrement frappé.

Dans des circonstances personnelles, nous avons été touché par sa bienveillance à notre égard et l'intérêt qu'il nous portait.

Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner ici notre respectueux et profond attachement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur BERGER

Il nous a inspiré ce travail et sans l'efficacité de son aide, nous n'aurions pu le mener à bien. Il a su se mettre à notre portée, et par la clarté de ses explications, nous a permis d'aborder le domaine jusque-là mystérieux pour nous du calcul statistique. Nous avons été séduit par la logique de ses exposés, la précision de ses idées et son grand souci d'objectivité.

Nous espérons ne pas l'avoir trop déçu, et nous le prions d'accepter avec nos remerciements, l'expression de notre profonde et sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé DARGENT

Nous avons pu déjà, au Centre Anticancéreux, où nous nous proposons de faire bientôt un nouveau séjour, profiter de la richesse de son enseignement et de sa grande expérience cancérologique. Il nous fait l'honneur d'être aujourd'hui notre juge, et nous l'assurons de notre reconnaissance respectueuse.

Monsieur le Professeur Agrégé GONIN

Les deux semestres que nous avons passés dans son Service de Sainte-Eugénie comptent parmi les plus agréables de notre vie hospitalière. Il a su illuminer par la finesse de son esprit et le caractère aimable et souriant de son enseignement, l'atmosphère souvent pénible d'un service de physiologie.

Nous le prions de bien vouloir accepter nos remerciements et notre reconnaissance pour la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée, et de croire à notre sincère et respectueuse affection.

A Monsieur le Professeur CROIZAT

Il nous a fait l'honneur de nous confier « la leucémie myéloïde » comme sujet de thèse et nous a permis d'utiliser ses observations comme matériel d'étude.

Nous pensons ne pas trop heurter sa judicieuse et compétente appréciation clinique des faits par l'orientation essentiellement statistique de ce travail.

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a toujours réservé et nous lui adressons notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur Bernard MULLER

Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

Nous avons été son interne pendant deux semestres, dont nous avons gardé le meilleur souvenir. Son esprit méthodique et critique, l'étendue de son savoir et son enthousiasme réfléchi pour les progrès de la médecine rendent particulièrement agréable et profitable la vie à son contact.

Il a bien voulu nous autoriser à utiliser ses nombreuses observations et nous a donné de précieux conseils. Qu'il nous permette de l'assurer de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PICOT

Radiologue des Hôpitaux de Saint-Etienne

Nous avons déjà passé trois semestres d'internat dans son Service. Il nous fait profiter avec amabilité de sa compétence dans l'étude de notre spécialité. Sa modestie et sa discrétion n'ont d'égales que la grandeur de ses sentiments et sa profonde humanité.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur PAPILLON

Radiologue des Hôpitaux de Lyon

et

A Monsieur le Docteur FAVRE-GILLY

Nous les remercions de nous avoir prodigué
d'utiles conseils dans l'accomplissement de ce
travail.

A Monsieur le Docteur REVOL

Médecin des Hôpitaux de Lyon

A Monsieur le Docteur BOCCA

Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

A Monsieur le Docteur BOUQUIN

Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

Qui ont bien voulu nous confier leurs obser-
vations personnelles.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur SANTY

Monsieur le Professeur SAVY

Monsieur le Professeur Agrégé JEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé DARGENT

Monsieur le Docteur PAPILLON

Monsieur le Docteur BÉRAUD

Externat :

Monsieur le Professeur Agrégé J. MARION

Monsieur le Professeur BERTRAND

Monsieur le Professeur Agrégé LABRY

Monsieur le Professeur Agrégé THIERS

Monsieur le Professeur P. RAVAUULT

Monsieur le Professeur LEVRAT

Internat :

Monsieur le Docteur B. MULLER

Monsieur le Docteur C. PICOT

A NOS MAITRES DE L'INSTITUTION DES CHARTREUX

A CEUX QUI NOUS ENSEIGNENT NOTRE SPÉCIALITÉ

MM. les Docteurs BÉRAUD, BUFFARD, FONTES
et PAPILLON

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MM. les Docteurs H. MARTIN, E. WEGELIN, M. DENIS,
G. DEVIC, SCHNEPP et LEHMAN

A Madame LAMBERT

Pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée
dans nos calculs statistiques.

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT
ET A TOUS NOS AMIS

INTRODUCTION

Cliniquement, tout nous semble avoir été dit sur la leucémie myéloïde et nous n'envisageons pas dans ce travail cette affection sous l'angle clinique. L'application à cette maladie des méthodes statistiques nous a paru offrir un intérêt d'originalité et nous verrons après avoir achevé cette étude si cette manière de faire est fructueuse et si elle peut enrichir la connaissance que l'on a de la maladie par l'appréciation chiffrée de certains de ses caractères.

Les méthodes statistiques sont basées sur la notion de mesure de la probabilité. Cette notion de mesure à son niveau le plus élémentaire chacun de nous la possède. En jouant à pile ou face on a une chance sur deux (probabilité $p = 1/2 = 0,5$) de tirer face. Avec un dé à six faces on a une chance sur six d'amener un numéro donné ($p = 1/6 = 0,1666$). On n'aura qu'une chance beaucoup plus faible ($p = 1/6 \times 1/6 = 0,0197$) d'amener deux fois de suite le même numéro.

Sur un très grand nombre de coups de dés les résultats observés cadrent « à peu près » avec les prévisions. En ne jouant qu'avec un dé, le nombre total de coups de dés où un numéro donné, le 1 par exemple, sortira, sera très proche du sixième du nombre total de coups de dés. Certes, chacun de nous sait par expérience que s'il y a eu 600 coups de dés il serait bien étonnant que le 1 sorte exactement 100 fois mais s'il sortait 130 ou 150 fois nous aurions tendance à dire, et nous dirions sans doute avec raison, que le dé est pipé. Car voici le point essentiel. Pour un nombre donné de coups de dés (soit ici 600), la statistique nous permet de mesurer la probabilité qu'il y a d'amener le numéro 1 cent vingt fois par exemple au lieu des 100 fois présu-

mées. Cette probabilité n'atteint pas $1/1.000$. Nous aurions moins d'une chance sur mille de nous tromper en affirmant que le dé est pipé, moins d'une chance sur mille de nous tromper en accusant de tricherie le partenaire qui tirerait le 1 cent vingt fois sur 600 coups.

— En médecine, des problèmes analogues sans cesse se posent. En voici un exemple : sur 100 malades, comme c'est le cas ici, nous avons un nombre X de malades du sexe masculin et un nombre Y de malades du sexe féminin. Supposons que X ne soit pas égal à Y. Cette répartition est-elle le fruit du hasard ou bien l'affection manifeste-t-elle une tendance à choisir son sexe ? Autrement dit si l'on jouait à pile ou face obtiendrait-on X fois pile et Y fois face ? Les calculs statistiques ont pour but d'évaluer les chances qu'a le hasard d'intervenir seul dans cette répartition. Nous avons vu dans le cas des dés que l'on pouvait affirmer avec moins d'une chance sur mille de se tromper, que la tricherie intervenait et diminuait les chances laissées au hasard. De même ici, le problème consiste à préciser avec un minimum connu de chances d'erreur si le hasard intervient seul dans la répartition de la maladie selon le sexe ou si la leucémie myéloïde, par préférence pour un sexe particulier, en modifie les lois.

Les méthodes statistiques sont également applicables à l'établissement d'un pronostic chez un malade donné à partir d'un certain nombre de facteurs hématologiques et cliniques figurant à un instant quelconque dans le bilan de la maladie.

Dans la deuxième partie de ce travail nous envisageons le traitement de la leucémie myéloïde par le radiophosphore mais faute d'un nombre d'observations suffisant, il ne peut en être fourni une interprétation statistique. Le caractère relativement nouveau de cette thérapeutique nous a incité cependant à étudier d'assez près ce point particulier. L'appréciation des résultats a donc seulement la valeur d'une impression mais ces résultats pourront faire partie du matériel d'étude d'une statistique ultérieure.

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE DE NOS OBSERVATIONS

Les 100 observations de leucémie myéloïde que nous avons réunies dans ce travail, proviennent du service d'Hématologie de l'Hôpital Edouard-Herriot (Professeur Croizat et Docteur Revol) et du Centre Hospitalier de Saint-Etienne (en particulier service du Docteur Muller).

PÉRIODE D'ÉTUDE

Notre période d'étude est échelonnée sur 8 années. Elle s'étend du 1^{er} janvier 1946 au 31 décembre 1953. Nous avons recueilli tous les cas de leucémie myéloïde enregistrés pendant ce laps de temps, dans les services mentionnés ci-dessus avec cependant, réunies aux autres, quelques rares observations plus anciennes ou isolées.

En tout cas, notre statistique s'arrête strictement au 1^{er} janvier 1954, autrement dit nos malades figurent dans notre travail avec l'état de santé qu'ils présentaient à cette époque, à l'exclusion de différents épisodes même intéressants de leur évolution, postérieurs au 31 décembre 1953, date limite de notre enquête.

Cette période d'observation paraît cependant un peu brève, car si certaines de nos observations sont anciennes de 8 années, d'autres sont beaucoup plus récentes et la moyenne de recul est sensiblement voisine de 4 ans. Or, les cas de leucémie myéloïde

dont la survie dépasse 8 années, sont assez souvent signalés dans la littérature et Tivey rapporte par exemple, une survie de 25 ans. Si bien que cinq années de recul supplémentaires aurait été préférable pour l'étude de ces mêmes 100 observations.

En effet, tous nos malades ne sont pas morts, puisqu'au 1^{er} janvier 1954, nous enregistrons 27 malades vivants, 71 décédés, et 2 perdus de vue, mais très probablement décédés.

SÉLECTION DE NOS OBSERVATIONS

Pour qu'une étude statistique soit valable, il est nécessaire de **ne pas introduire au départ, au cours de la sélection des observations, une cause d'erreur rendant vaine la précision des calculs appliqués à l'ensemble.**

Autrement dit, il faut être absolument certain que les 100 cas étudiés correspondent à d'authentiques leucémies myéloïdes et que ne se sont pas glissées parmi eux, quelques observations d'affections hématologiques voisines, susceptibles, étant confondues, d'être responsables d'une erreur par excès ou par défaut introduite par exemple dans l'appréciation générale des survies.

Le problème consiste donc à savoir si le diagnostic de leucémie myéloïde peut être établi sans risque d'erreur, ou si au contraire, il peut prêter à confusion.

Dans la grande majorité des cas, **le diagnostic positif est indiscutable**, et en règle générale, dans le bilan d'une leucémie myéloïde on constate :

- **L'absence d'étiologie précise.**
- Une **splénomégalie** importante et précoce.
- **L'absence d'adénopathie.**
- **Dans le sang :**
 - Une anémie discrète ou même absente au début.
 - Une hyperleucocytose importante allant habituellement de 100.000 à 600.000 globules blancs.

- La présence de formes granulocytaires jeunes.
- L'absence d'érythroblastose.
- L'absence de modification du nombre des plaquettes.

— **Dans la moelle osseuse.** La richesse de celle-ci, son caractère granulocytaire.

— **Au niveau de la rate,** une métaplasie myéloïde granulocytaire.

Ainsi apparaît habituellement la leucémie myéloïde. Cependant, tel ou tel de ses caractères peut manquer et tel autre se révéler un peu différent du schéma classique. Aussi, une hésitation est-elle explicable, lorsqu'on se trouve en présence :

- D'une étiologie possible (cancer, Benzol, paludisme, RX).
- D'une forme anémique avec splénomégalie modérée. Dans les cas où l'hypertrophie splénique est cliniquement discutable, l'**examen radiologique** de l'organe revêt un réel intérêt. En particulier même si la splénomégalie reste discrète la constatation d'une certaine augmentation du volume de la rate sur des clichés pratiqués à des dates différentes peut être une indication de ponction.
- D'un état subleucémique.
- De formes, soit avec érythroblastose sanguine, soit avec hyperplaquettose, ou thrombocytopénie soit encore avec polyglobulie, soit avec une association de plusieurs de ces facteurs.
- D'une moelle pauvre.
- De mégacaryocytes et d'érythroblastes à la ponction splénique.
- De ganglions hypertrophiés.
- — D'hémorragies.

Dans ces formes où le contexte clinique, hématologique ou médullaire diffère de la forme habituelle, le **diagnostic différentiel** peut se poser avec trois affections sanguines voisines :

— Rarement avec la **leucémie lymphoïde**. Il se discute alors avec la forme splénomégalique pure sans ganglion.

— Avec la leucémie aiguë.

- Cette affection peut, en effet, simuler la leucémie myéloïde par un début progressif, par l'importance du volume de la rate, par l'absence d'adénopathie, ou encore par la présence de myéloblastes ou paramyéloblastes, avec myélocytes et métamyélocytes dans le sang.

- A l'opposé, c'est devant un tableau de leucose aiguë, avec anémie, ganglions, température et hémorragies, que peut se poser la question de savoir, s'il s'agit d'une leucose aiguë vraie, ou de la transformation aiguë terminale d'une leucémie chronique, à évolution rapide, pauvre en signe et latente avant cet épisode brutal.

— Mais c'est avec la **myélose** * que la cause d'erreur est la plus grande.

D'une manière générale, la notion d'une étiologie possible, en particulier cancéreuse, plaide en faveur de la myélose, de même la présence d'érythroblastes, et surtout le taux élevé de ceux-ci dans le sang périphérique. La leucocytose est en principe moins élevée que dans la leucémie myéloïde tandis que l'anémie est habituellement plus marquée, bien qu'il existe cependant des formes polyglobuliques. Les modifications importantes du nombre des plaquettes dans un sens ou dans l'autre se rencontrent également de préférence dans la myélose.

Le myélogramme met en évidence la pauvreté médullaire et la ponction splénique des mégacaryocytes et des érythroblastes.

Cette discussion, très schématique, montre **l'opposition fondamentale existant entre la facilité du diagnostic de la leucémie myéloïde typique, comme c'est habituellement le cas, et le caractère de complexité souvent grande du diagnostic, des formes frontières de la maladie, en particulier avec la myélose.**

Mais nous avons bénéficié dans le choix de nos observations de l'avantage que représentent **la connaissance de l'évolution** et celle des examens successifs pratiqués au cours de celle-ci, puis-

* Appelée suivant les auteurs, érythroblastose chronique, myélose aleucémique, érythro-leucomyélose mégacaryocytaire (Favre, Croizat, Guichard), etc.

que 71 de nos malades ont été suivis jusqu'à leur mort et les autres en général pendant plusieurs années. Or, si un diagnostic s'avère être discutable au début de la maladie, il le devient le plus souvent beaucoup moins à la lumière de ces renseignements.

Pour sélectionner ces 100 observations, nous avons en réalité étudié 108 cas. Les 100 que nous avons retenus sont d'indiscutables leucémies myéloïdes étiquetées sans hésitation par le Chef de Service, après un bilan complet, ce qui nous a confirmé, que dans la grande majorité des cas, la leucémie myéloïde se présentait comme une entité bien définie à la fois sur les plans clinique, hématologique et médullaire.

Si **8 observations ont été écartées**, c'est que leur diagnostic avait été objet de discussion entre différents hématologistes hésitant sur leur appartenance ou non à la maladie étudiée ici :

— Pour 5 d'entre elles, le problème de la myélodysplasie était soulevé.

— Pour 2 autres, on hésitait entre leucose aiguë vraie à forme myéloblastique et transformation aiguë terminale d'une leucémie myéloïde chronique, dans les conditions que nous avons précisé plus haut. -

— Enfin, la huitième observation participait à la fois de la leucémie myéloïde et de la leucémie lymphoïde. Notre prudence de sélection, concernant cette observation, a d'ailleurs été justifiée, puisque par la suite, nous avons su qu'elle avait été considérée comme une lymphose.

Notre **matériel d'étude** est donc représenté par 100 cas de leucémie myéloïde certaine. On dit en langage statistique, que nous possédons un **échantillon** d'une **population infinie**, représentée, elle, par toutes les leucémies myéloïdes du globe.

On comprend aisément qu'un échantillon ait une importance absolue par son chiffre, considéré en lui-même, et aussi une importance relative par la place qu'il occupe en regard de la popu-

lation infinie qu'il représente et à laquelle il participe. Ainsi, une statistique portant sur 100 cas d'ulcère d'estomac, maladie fréquente, ne peut apporter sur cette affection, des idées aussi générales qu'une statistique portant sur 100 cas de leucémie myéloïde, maladie assez rare, n'en fournit sur ce sujet.

D'autre part, dans un autre ordre d'idée, des observations d'ulcère d'estomac colligées uniquement dans un service hospitalier représenteraient un **échantillon sélectionné** des formes les moins favorables de la maladie, à l'exclusion des cas plus bénins et très nombreux n'obligeant pas le malade à un séjour hospitalier. L'échantillon considéré présenterait dans ce cas une **erreur de sélection**. Au contraire, tous les malades ou presque, atteints de leucémie myéloïde, étant tôt ou tard conduits à l'hôpital, on ne peut reprocher à une source d'information hospitalière, d'introduire dans le cas de la maladie qui nous intéresse ici, une note particulière de pessimisme dans l'appréciation du caractère évolutif de l'affection.

Cependant, un reproche peut nous être adressé : c'est celui de ne pas avoir réuni à celles que nous nous sommes procurées dans les services d'hématologie d'adultes de Lyon et de Saint-Etienne, les observations de leucémie myéloïde susceptibles de se trouver dans les services de pédiatrie.

Pour connaître l'importance de l'erreur commise, il convient de savoir si la leucémie myéloïde de l'enfant est fréquente, et d'autre part, si elle est différente de la forme rencontrée chez l'adulte. Or, les pédiatres sont unanimes à reconnaître que la leucémie myéloïde n'est pas une maladie de l'enfant.

Nous nous sommes renseignés auprès du service de pédiatrie du Professeur Bernheim à l'Hôpital Edouard-Herriot : de 1943 à 1954, il a été dénombré dans ce service 46 cas de leucémie aiguë contre 2 cas de leucémie lymphoïde et 2 autres de leucémie myéloïde, ces derniers chez des enfants de 9 et 13 ans. D'autre part, Cook, aux Etats-Unis, s'est intéressé particulièrement à la leucémie myéloïde de l'enfant. Il a réuni en vingt ans, 15 cas de leucémie myéloïde survenue chez l'enfant, et concernant 3 enfants de 1 an, 2 de 2 ans, 1 de 26 mois, 2 de 4 ans,

2 de 8 ans, 1 de 9 ans et 3 autres de 10, 11 et 12 ans. Cet auteur a déduit de son étude, que la leucémie myéloïde de l'enfant à partir de 10 ans, avait les mêmes caractères et la même évolution que celle de l'adulte. Par contre, dans le cas du tout jeune enfant, la maladie en dehors de toute évolution aiguë se caractérise, selon lui, par sa tendance à l'hypoplaquettose et aux hémorragies.

Nous avons, dans notre échantillon, quelques observations de leucémie myéloïde survenue entre 10 et 15 ans, recueillies dans le Service du Professeur Croizat, mais nous n'en avons pas concernant de tout jeunes enfants. En effet, mises à part, les observations de Cook, nous avons trouvé dans la littérature, seulement un cas, rapporté par Aubertin, concernant un nourrisson de 4 mois, et un autre, encore plus particulier, de leucémie congénitale, rapporté par Didier et Chôme.

Néanmoins, malgré cette rareté, les déductions que nous pouvons tirer de notre statistique, ne seront pas applicables à l'enfant de moins de 10 ans. Dans le chapitre réservé aux indications et aux contre-indications du radiophosphore, nous tiendrons compte de cette distinction faite par Cook, entre les caractères évolutifs respectifs de la leucémie myéloïde du jeune et du grand enfant, en remarquant toutefois que la statistique de cet auteur ne contient pas un nombre de cas suffisants pour permettre d'aboutir à des conclusions certaines.

En somme, **notre statistique se rapporte à la leucémie myéloïde survenant après 10 ans**, mais du fait de la très grande rareté de la maladie en dessous de cet âge, **cette restriction est, en pratique, sans objet.**

TABLEAU I

D... René, 35 ans.

Début clinique : mai 1949.
Asthénie, amaigrissement.

Survie :

Hospitalisation 26 6-49.
3 mois

Décès : non décédé le 31-12-53.

Traitement : Rx splénique, axillaire, 200 Kv, 10/10 Cu.

1) Du 4-8 au 30-8-49.

A) 1 ch. splénique :

antér. 10X100=1.000

latér. 5X100=500

1.500 r

B) Axillaire droit :

4X100=400 r

C) Axillaire gauche :

3X100=300 r

2) Du 20-2-50
au 21-3-50 :

Splénique :

ant. 2X200=400

lat. 6X100=600

ant. 2X100=400

post. 1X200=200

1.000 r

3) Du 4-9-50
au 14-9-50 :

ant. 2X200=400

lat. 2X200=400

post. 1X200=200

1.000 r

4) Du 19-3-51
au 2-4-51 :

ant. 2X200=400

post. 2X200=400

lat. 2X200=400

1.200 r

5) Du 22-8-51
au 19-9-51 :

ant. 3X200=600

post. 3X200=600

lat. 3X200=600

1.800 r

6) Du 12-3-52
au 24-3-52 :

ant. 4X200=800

post. 3X200=600

lat. 3X200=600

2.000 r

	21-6-49	27-6-49	10-8-49	12-9-49	17-2-50	16-3-50	31-8-50	12-9-50	17-4-51	21-8-51	20-9-51	11-3-52	1-4-52	26-8-52	24-9-52	13-1-53
Globules rouges	2.950.000	4.309.000	3.844.000	4.123.000	4.750.000	4.180.000	4.150.000	3.850.000	3.880.000	4.800.000	4.100.000	4.410.000	4.410.000	4.410.000	3.940.000	4.280.000
Hémoglobine	90															
Globules blancs	150.000	210.000	65.000	5.000	37.000	32.000	42.000	22.000	90.000	70.000	11.000	80.000	25.800	25.100	18.600	64.000
Polynucléaires	51	68		80			70	49	12.000	76		67			49	
Lympho-mono.	5	12		12			5	11	19			14			15	
Plaquettes																
Formes immatures																
Lignée myéloïde	44	20		8			25	40	5			19			36	
Lignée rouge	(9)						(1)									
Rate	+++	+++	++	+	++	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+
Etat général	—	—	—	Bon												Bon

Complications
Associations
Remarques.↓
Petits ganglions
axillaires et in-
guinaux.↓
Disparition des
ganglions.

Rechutes

1) Février 50

2) Mars 51

3) Août 51

4) Mars 52

5) Janvier 53

N. B. — Les chiffres entre parenthèses représentent le pourcentage de myéloblastes.

13) du 14-10-53 (Rx splénique)
 au 16-11-53 :
 ant. 1X150=150
 2X200=400
 post. 1X150=150
 2X200=400
 lat. 1X150=150
 2X200=400

Radiophosphore

7) 13-2-53 Télés
 au 18 :
 3X10=30 r

8) le 27-4-53 : 5 mc
 9) le 3-6-53 : 5 mc
 10) le 18-6 : 4 mc
 11) le 16-7 : 4 mc
 12) le 30-7 : 5 mc

	↓	24-3-53	24-4-53	↓	12-5-53	19-5-53	↓	2-6-53	↓	6-6-53	↓	15-6-53	↓	29-6-53	↓	15-7-53	↓	29-7-53	↓	6-8-53	↓	13-10-53	↓	1.650 r
Globules rouges.....		4.080.000	4.450.000		3.830.000	3.770.000		3.940.000		3.780.000		3.900.000		3.680.000		3.250.000		3.340.000		3.216.000		3.510.000		4.300.000
Hémoglobine		80																						
Globules blancs.....		17.600	88.800		25.400	113.600		84.000		135.600		78.000		106.400		132.000		80.000		115.400		109.600		5.200
Polynucléaires		81	40		57	41		49		65		53		65		65		64		64				
Lympho-mono.					17	6		17				7		7		2		4						
Plaquettes																								
Lignée myéloïde.....		19	60		26	53		34				40		28		33		32					✓	
Lignée rouge.....						(4)		(6)				(2)		(1)				/						
Rate		+	+		+	+		+		+		+		+		+		+		+		+	+	
État général.....		—	—		Bon	Tr. Bon		Bon		Bon		Bon		—		—		—		—		—	Bon	

↓
 Doult. Gros
 splén. foie

↓
 Abcès
 dentaire

Comptations,
 Associations,
 Remerciements

7) Mai 53

Rechutes 6) Avril 53

RÉDACTION DE LA FICHE D'ENQUÊTE

Pour chacun de nos malades, nous avons établi une fiche d'enquête à type de tableau, dont un exemple pris au hasard, est représenté page 18.

Seules, des considérations matérielles ne nous ont pas rendu possible la reproduction de nos 100 tableaux, tous établis exactement de la même façon que le modèle représenté. Pour chacun d'eux, nous avons considéré :

1° le sexe et l'âge, ce dernier au moment du premier symptôme de l'affection ;

2° le premier symptôme de la maladie ;

3° la date du décès avec le mode d'évolution terminale, la durée de la survie, et la durée totale d'hospitalisation ;

4° les diverses numérations et formules effectuées, en particulier le premier examen sanguin, et de même l'hémogramme précédant chaque série d'irradiation, et ceux effectués pendant et après les diverses périodes du traitement ;

5° la nature, les doses des diverses irradiations, et la tolérance présentée par le malade à celles-ci. Chaque série de RX étant représentée avec le nombre de « r » administrés par champ, le voltage et la filtration du faisceau. Des flèches situent les séries thérapeutiques par rapport aux bilans hématologiques successifs ;

6° le volume de la rate est indiqué par des croix, conventionnellement :

+ indique une rate perçue cliniquement, mais dépassant les fausses cotes de moins d'un travers de main.

++ indiquent une rate dépassant le gril costal d'un travers de main ou plus, mais ne dépassant pas l'ombilic.

+++ veulent dire que la rate dépasse l'ombilic.

++++ signifient qu'il s'agit d'une rate géante.

7° l'état général figure comme : assez bon - bon - excellent, et est représenté, s'il est mauvais, par des signes négatifs, soit :

- mauvais.
- — très mauvais.
- — — confinant le malade au lit.

Dans la même colonne, la température est rapportée lorsqu'elle est intéressante à signaler, de même que l'importance des pertes ou des prises de poids, si celles-ci sont connues ;

8° l'activité du malade. Nous nous sommes efforcés, en effet, de déterminer, autant que nous l'avons pu, le temps pendant lequel chaque malade a pu, au cours de sa maladie, concilier cette dernière avec une certaine activité, et l'importance de cette activité ;

9° les complications et les associations pathologiques (les antécédents étant également étudiés dans cette rubrique) ;

10° enfin, la date des différentes rechutes a été mise en évidence.

La leucémie myéloïde, posant moins de problèmes thérapeutiques, que son homologue lymphoïde, nous avons constaté que souvent, les malades étaient au début suivis et traités par leur médecin indépendamment du milieu hospitalier. Aussi, avons-nous dû enquêter auprès du médecin de famille lui-même, du radiothérapeute, et parfois auprès de certains laboratoires, afin d'obtenir des renseignements précis sur le mode de début de l'affection, les bilans hématologiques initiaux, et les premières doses de rayons X. Nous avons contacté souvent les malades eux-mêmes, leurs familles, et très fréquemment les Mairies de leur lieu de résidence, lorsqu'il s'agissait dans ce dernier cas, d'obtenir une précision sur une date de décès. D'autre part, comme cela se voit, dans les cas de maladie incurable, il est fréquent que le malade change de médecin, ce qui ne simplifie pas la tâche de l'observateur désireux d'en conserver la trace.

C'est pourquoi notre travail est présenté un an après la date limite de notre période d'observations, ce laps de temps nous ayant été nécessaire pour mettre à jour nos fiches d'enquête et étudier les renseignements qu'il nous était permis d'en déduire.

C'est maintenant à leur dépouillement que nous allons procéder.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE

SEXE

Sur les 100 observations étudiées, nous avons trouvé **42 femmes et 58 hommes**. Le problème posé est de savoir si la différence entre les deux chiffres est significative et si l'on peut dire que le sexe masculin est davantage prédisposé à la leucémie myéloïde que le sexe féminin.

Au premier abord, le caractère peu important de la différence suggère que ce e-ci doit simplement être attribuée au hasard. Mais, en matière de statistiques, une impression n'est jamais suffisante, même si elle semble s'imposer et il est nécessaire de la remplacer par une appréciation chiffrée. C'est précisément le but que le test χ^2 (Pearson) se propose d'atteindre et nous allons expliquer son mode de calcul :

— Si nous admettons comme point de départ, une égale répartition de la maladie entre les deux sexes, on doit évidemment trouver les chiffres de 50 hommes et de 50 femmes (chiffres désignés par la lettre C). On doit alors exprimer l'écart existant entre les chiffres calculés (C) et les chiffres observés (O), ici 42 et 58, par l'établissement du coefficient numérique :

$$\chi^2 = \sum \frac{(C - O)^2}{C}$$

La somme Σ est effectuée sur les divers groupes d'observations qui se réduisent ici à deux. En remplaçant les lettres C et O par leur valeur respective, on obtient :

$$\chi^2 = \frac{(50 - 42)^2}{50} + \frac{(50 - 58)^2}{50}$$

$$\chi^2 = \frac{8^2}{50} + \frac{8^2}{50} = \frac{128}{50}$$

$$\chi^2 = 2,56$$

Il convient maintenant de préciser la signification de cette valeur obtenue de $\chi^2 = 2,56$.

Pour ce faire, il faut déterminer d'abord le nombre **n. de degrés de liberté**, de nos groupes d'observations, c'est-à-dire le nombre de groupes dont on peut choisir arbitrairement la valeur. Ici, $n = 1$ car nous sommes en présence seulement de deux groupes d'observations dont la somme doit obligatoirement être égale à 100. Si l'on choisit arbitrairement le chiffre d'observations contenu dans un groupe, le chiffre du deuxième groupe est fixé automatiquement, et ne peut avoir d'autre valeur que celle de la différence entre le chiffre 100 et le premier groupe.

On se rapporte ensuite à la table des valeurs de χ^2 . Cette table est à double entrée, chaque ligne correspond à une valeur déterminante de n . et chaque colonne correspond à un taux de probabilité déterminé.

Ici, nous nous reportons à la ligne $n = 1$, et nous trouvons que la valeur 2,56 de χ^2 correspond à **un taux de probabilité P**, tel que :

$$0,10 < P < 0,20$$

Ceci veut dire qu'il y a de 10 à 20 chances sur 100 pour que l'écart entre les valeurs observées et les valeurs attendues soit dû uniquement au hasard de l'échantillonnage.

Mais il importe encore pour utiliser ce résultat, de préciser à partir de quelle valeur du taux de probabilité on estimera qu'une différence est significative ou non, autrement dit si elle relève

simplement du hasard ou, au contraire, obéit à un déterminisme intéressant le sexe dans le cas envisagé.

Ceci est une affaire d'appréciation personnelle, mais en général, en biologie, **on admet qu'un taux de probabilité inférieur à 5 % correspond à une différence significative et qu'un taux de probabilité inférieur à 1 % correspond à une différence hautement significative.**

Revenons à notre leucémie myéloïde et constatons que le taux de probabilité compris entre 0,10 et 0,20 doit faire considérer la différence de répartition entre les hommes et les femmes, comme n'étant pas significative, autrement dit d'après notre échantillon, on n'est pas en mesure d'affirmer qu'il existe une prédisposition du sexe masculin pour la maladie, et les lois du simple hasard d'échantillonnage peuvent être responsables d'une répartition semblable.

Supposons qu'au lieu de 100 observations, notre échantillon en contienne 300, tout en conservant la même proportion d'hommes et de femmes, soit :

$$\begin{aligned} 42 \times 3 &= 126 \text{ femmes,} \\ \text{et } 58 \times 3 &= 174 \text{ hommes.} \end{aligned}$$

Dans ce cas :

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \frac{(150 - 126)^2}{150} + \frac{(150 - 174)^2}{150} \\ \chi^2 &= 7,6. \end{aligned}$$

La table χ^2 pour $n = 1$, donne, ici, un taux de probabilité très inférieur à 1 %, et dans ce cas, la différence peut être considérée, sans discussion, comme hautement significative.

Mais, si l'on groupe, comme le fait Minot, les statistiques de Ward, de Cabot, Vogel, Griffin, Lazarus, et que l'on ajoute à l'ensemble celles de Leavell, ce es de Wintrobe, on obtient ainsi 820 observations de leucémie myéloïde, avec un taux de 60 % d'hommes pour 40 % de femmes, proportion également retrouvée par Aubertin. Dans ce cas-là, le taux de probabilité ci-dessus utilisé, très inférieur à 1 %, permet d'affirmer la localisation préférentielle de la maladie chez l'homme.

Ceci montre l'intérêt du test χ^2 qui, entre autres, met en évidence l'importance que revêt le nombre total d'observa-

tions figurant dans l'appréciation d'un pourcentage et dans l'appréciation d'une différence entre deux pourcentages.

Rendu, dans sa thèse portant sur 100 cas de leucémie lymphoïde, a dénombré 69 hommes et 31 femmes. Appliquons à sa statistique notre test χ^2 , nous avons, dans ce cas :

$$\chi^2 = \frac{(50 - 31)^2}{50} + \frac{(50 - 69)^2}{50} = 14,44,$$

soit $\chi^2 = 14,44$.

Pour $n = 1$, on trouve un taux de probabilité très inférieur à 1 %. Autrement dit, la statistique de Rendu, par la différence hautement significative, de répartition selon le sexe, qu'elle met en évidence, est suffisante avec ses 100 observations, pour permettre d'affirmer l'indiscutable prédisposition masculine à la leucémie lymphoïde.

A l'opposé, notre statistique, bien que portant également sur 100 observations, n'est pas assez importante, comme nous l'avons vu, pour affirmer l'influence du sexe, en matière de leucémie myéloïde, et il est nécessaire, pour pouvoir se permettre une telle affirmation, de retrouver, comme cela a été démontré, notre pourcentage de répartition, sur un nombre d'observations au moins trois fois plus important.

Nous sommes donc maintenant en mesure de conclure que, **si la leucémie myéloïde préfère le sexe masculin, cette préférence est indiscutablement moins importante que celle manifestée dans le même sens par son homologue lymphoïde.**

AGE

1° Représentation graphique.

La meilleure façon de se rendre compte de l'influence de l'âge sur la fréquence de la leucémie myéloïde, est de construire le graphique connu sous le nom d'**histogramme** (fig. 1).

On porte en abscisse l'âge du début de l'affection, divisé en un certain nombre d'intervalles, tous égaux entre eux, appelés

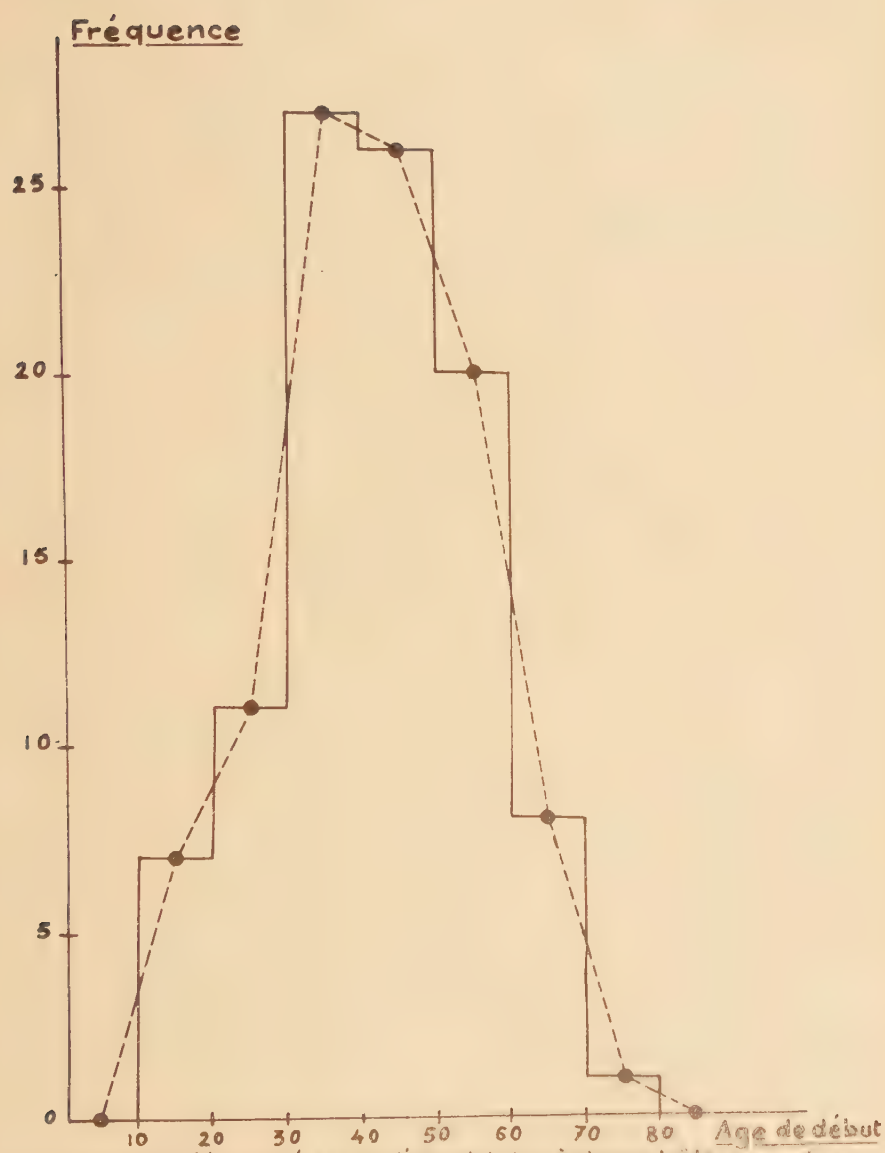


Fig: 1 Distribution de l'âge de début de la leucémie myéloïde (Années)

intervalles de classe (de 10 à 20 ans, de 20 à 30 ans, de 30 à 40 ans, etc...) et en ordonnée, le nombre de malades observés dans chaque intervalle.

Notre groupe total de malades est ainsi divisé en 7 sous-groupes, appelés **classes** ; chaque classe est représentée par un rectangle dont la base correspond à l'intervalle de classe, et la hauteur au nombre de cas observés. Ce nombre de cas observés s'appelle la **fréquence de classe**, ou simplement fréquence, ou encore **fréquence absolue**.

Une petite difficulté se présente lorsque l'âge du début de la maladie d'un malade donné correspond exactement à la limite de l'intervalle de classe.

On peut alors faire entrer le cas en litige dans l'intervalle sus-jacent, ou bien dans l'intervalle sous-jacent, ou encore le compter, comme le font certains observateurs, pour moitié dans chacun des deux intervalles. Nous avons, quant à nous, adopté comme règle, de ranger toujours dans l'intervalle sous-jacent, le cas limite.

Puisque le chiffre total de nos observations est de 100, le chiffre porté en ordonnée correspond ainsi directement au pourcentage des cas observés dans chaque classe, c'est-à-dire à la **fréquence relative**.

La connaissance des seules fréquences absolues permet donc, d'emblée, de calculer les fréquences relatives, mais l'inverse n'est pas vrai, **la seule indication d'un pourcentage étant insuffisante pour résumer une distribution statistique**.

On voit immédiatement, sur notre graphique, que la grande majorité de nos malades (73/100) est groupée entre 30 et 60 ans, ce qui représente donc l'âge optimum de survenue de la maladie.

Nous n'avons observé aucun cas au-dessous de 10 ans, et un seul au-dessus de 70 ans. **La leucémie myéloïde apparaît donc essentiellement comme une maladie de l'âge moyen de la vie.**

L'ensemble du diagramme est sensiblement symétrique, c'est-à-dire que les fréquences décroissent régulièrement et symétriquement de part et d'autre de la fréquence maxima **.

** On peut également représenter la distribution des âges au moyen d'un graphique légèrement différent de l'histogramme : le polygone de fréquence. Chaque classe est alors représentée, non pas par un rectangle, mais par un point dont l'abscisse correspond au milieu de l'intervalle de classe, et l'ordonnée à la fréquence de classe.

En joignant les divers points, on obtient une ligne brisée à un seul sommet : le polygone de fréquence. L'avantage de cette ligne brisée est de suggérer d'emblée la forme de courbe théorique à laquelle la distribution peut être assimilée.

Dans le cas présent, le polygone de fréquence ne s'écarte pas trop d'une courbe normale de Gauss.

2° Calcul des coefficients caractéristiques de la distribution.

On peut également représenter l'ensemble de nos résultats par des coefficients numériques caractéristiques que l'on peut grouper en deux catégories :

- Le coefficient indiquant la **tendance centrale**.
- Le coefficient **de dispersion**.

Le coefficient habituellement adopté pour indiquer la tendance centrale de la distribution est la **moyenne arithmétique** de tous les âges de début observés.

Soit : $X_1, X_2, \dots, X_n$ les âges de début effectivement observés, le calcul de la moyenne est indiqué par la formule :

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} = \frac{\sum X_i}{n}$$

(X_i indiquant une observation quelconque.)

On trouve ainsi, comme âge moyen : **42 ans et 6 mois**.

On emploie très souvent aussi la **médiane** pour apprécier la tendance centrale d'une distribution : c'est la valeur de la variable, telle que la moitié des observations soit située au-dessous et l'autre moitié au-dessus d'elle.

Ainsi, en classant nos malades par âge de début, régulièrement croissant la cinquantième observation correspond à un malade âgé de **43 ans** au début de sa maladie. Cet âge représente donc la valeur de la médiane qui, selon sa définition, comprend, lorsqu'on regarde le graphique, normalement orienté, autant d'observations à sa gauche qu'à sa droite **.

Notons ici que la différence entre moyenne et médiane est très faible, ce qui est le cas lorsqu'une distribution est approximativement symétrique. Si la distribution est exactement symétrique, médiane et moyenne correspondent exactement au même chiffre.

** Dans les concours où les membres du Jury sont suffisamment nombreux, on peut noter chaque épreuve, soit par la moyenne des notes soit par la médiane obtenue en rangeant ces notes par valeur croissante et en prenant la note située au milieu de la série. Cette deuxième manière de faire est parfois préférée pour éliminer l'influence des jugements excessifs, s'il y en avait, de certains membres du Jury.

— Calcul du coefficient de dispersion.

Ce coefficient a pour but d'indiquer **dans quelle mesure les observations sont groupées autour de la valeur moyenne**, c'est-à-dire ici, la tendance de nos observations à s'écarter plus ou moins de la moyenne des âges de début. Le coefficient le plus utilisé est l'**écart type** ou **erreur type**, encore appelé « **déviation standard** ».

Le calcul de ce coefficient est basé sur la notion d'écart. Si un malade particulier a vu sa maladie commencée à l'âge de 15 ans, on dit que l'écart, par rapport à la moyenne de 42 ans 6 mois, est de :

$$\text{Ecart} = 42,5 - 15 = 27,5 \text{ années.}$$

$$\text{D'une façon plus générale : } \text{Ecart} = \overline{X} - X_i.$$

Cet écart peut être positif ou négatif, suivant que la valeur particulière considérée se trouve située au-dessus ou au-dessous de la moyenne.

Il vient naturellement à l'esprit d'apprécier l'importance de la dispersion, en faisant la somme des écarts de toutes les observations particulières. Mais la difficulté provient de l'existence d'écarts positifs et négatifs qui risquent de s'annuler dans la somme totale. C'est pourquoi on a imaginé pour tourner la difficulté de calculer **la somme des carrés des écarts**, le carré d'une valeur étant toujours positif. En divisant cette somme par le nombre total N d'observations, on obtient la **variance de la distribution**, désignée habituellement par la lettre σ^2 .

$$\sigma^2 = \frac{\sum (\overline{X} - X_i)^2}{N}$$

Dans cette formule : $\overline{X}$ représente la moyenne, X_i représente l'une quelconque des observations.

L'écart type σ est égal à la $\sqrt{\quad}$ de la variance

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - \overline{X})^2}{N}}$$

Dans le cas où la série d'observations ne comporte qu'un petit nombre de malades ($N < 30$), il y a lieu de remplacer les formules ci-dessus par les formules suivantes :

$$\sigma^2 = \frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{N - 1} \quad \sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - X_i)^2}{N - 1}}$$

Ceci pour des raisons qu'il serait trop long de développer ici. Du point de vue pratique, on a intérêt à conduire les calculs comme cela est indiqué dans le tableau 2.

TABLEAU II

X_i centre des classes (années)	N_i fréquence absolue	$F_i = \frac{N_i}{N}$ fréquence relative	$F_i X_i$ calcul de la moyenne	$\bar{X} - X_i$ écart	$(\bar{X} - X_i)^2$ carré des écarts	$(\bar{X} - X_i)^2 \times F_i$ calcul de la variance
15	7	0,07	1,05	+ 25,90	670,81	46,9567
25	11	0,11	2,75	+ 15,90	252,81	27,8091
35	27	0,27	8,45	+ 5,90	34,81	9,3987
45	26	0,26	11,70	— 4,10	16,81	4,3706
55	20	0,20	11	— 14,10	198,81	39,762
65	8	0,08	5,20	— 24,10	580,81	46,4648
75	1	0,01	0,75	— 34,10	1.162,81	11,6281
Somme	100	1	$\bar{X} = 40,90$			$\sigma^2 = 186,3900$
$\bar{X} = 40,90 \pm 13,65$ années.						$\sigma = 13,65$ ann.

Nous trouvons ici comme valeur de la variance :

$$\sigma^2 = 186,4,$$

ce qui correspond à un écart-type ayant pour valeur :

$$\sigma = 13,65 \text{ années.}$$

On donne donc à $\overline{X}$ comme expression de sa valeur :

$$\overline{X} = 40,90 \pm 13,65 \text{ années.}$$

Nous devons faire remarquer que le calcul ci-dessus est réalisé en groupant les observations, c'est-à-dire, en attribuant à toutes les observations d'une classe, la valeur centrale de la classe. Ainsi pour la classe allant de 10 à 20 ans, nous avons considéré 15 ans comme valable pour toutes les observations.

Cette méthode a l'avantage de faciliter les calculs, mais elle introduit, par contre, une erreur dite « **erreur de groupement** » en général assez faible, par compensation entre elles, des erreurs par excès et des erreurs par défaut.

C'est ainsi que notre calcul nous donne pour la moyenne groupée, la valeur de 40,9 années, alors que la moyenne non groupée calculée plus haut, était de 42,5 années.

L'erreur est voisine de 1,5 année, elle est légèrement supérieure à la précision de nos observations, et si elle atteint ce chiffre, c'est que les erreurs par excès et les erreurs par défaut ne se sont pas compensées.

Signalons qu'il existe des formules permettant de réduire à une valeur très faible les erreurs de groupement.

— Comparaison avec la leucémie lymphoïde.

Rendu, quant à lui, trouve, pour ses malades, un âge moyen nettement supérieur de 57 ans et quelques mois.

A première vue, la différence entre les deux moyennes apparaît comme significative, mais là encore, il faut remplacer cette impression par un calcul plus précis tenant compte du nombre de cas observés dans chaque série. C'est le problème très important de la **comparaison des moyennes**.

Ce problème doit être traité de façon différente selon que l'on a affaire à une petite série (moins de 50 cas) ou à une grande série.

Dans notre calcul, nous allons établir la comparaison en assimilant nos séries à de grandes séries et, en outre, en supposant que nos deux distributions sont assimilables à des distributions normales. Ceci est suggéré (mais non démontré) par la forme symétrique des histogrammes.

Etablissons les valeurs dont nous avons besoin, pour faire notre comparaison :

— Notre série d'âge de début de leucémie myéloïde nous donne, comme nous le savions déjà, les caractéristiques suivantes :

$$\overline{X} = 40,9 \text{ années}$$

$$\sigma^2 = 186,39$$

$$\sigma = 13,65 \text{ années}$$

— La série des âges de début des 100 cas de lymphose de Rendu donne, quant à elle, les caractéristiques ci-après :

$$\overline{X'} = 57,4 \text{ années}$$

$$\sigma^2 = 144,24$$

$$\sigma = 12,01 \text{ années}$$

La moyenne des deux séries présente entre elles une différence de :

$$57,40 - 40,90 = 16,5 \text{ années.}$$

On démontre que si une quantité est normalement distribuée avec une variance σ^2 , la moyenne obtenue à partir d'une série de N valeurs de la variable, est elle-même normalement distribuée

avec une variance égale à $\frac{\sigma^2}{N}$.

Ainsi, nous trouvons pour notre série personnelle, une variance de l'âge moyen égale à :

$$\frac{186,39}{100} = 1,8639 **$$

On trouve de même pour l'âge moyen des 100 observations de leucémie lymphoïde, une variance de

$$\frac{144,24}{100} = 1,4424$$

** Cette variance serait la variance de l'âge moyen obtenu, si l'on observait de par le monde, un certain nombre de séries de 100 cas de leucémie myéloïde, analogues à la nôtre.

D'autre part, on démontre que la variance d'une différence est égale à la somme de la variance de chacun des termes de cette différence. En conséquence, la variance de la différence d'âge moyen, est égale à :

$$1,8639 + 1,4424 = 3,3063.$$

L'écart type de la différence d'âge moyen est égal à la racine carrée de ce résultat, soit : $\sqrt{3,3063} = 1,82$.

La différence d'âge de début des deux leucémies est donc égale à :

$$16,50 \pm 1,82 \text{ années.}$$

La différence d'âge moyen étant plus de 9 fois supérieure à l'erreur type que l'on est susceptible de faire dans la détermination de cette différence (1,82), il en résulte que **cette différence est hautement significative**, et ne saurait être attribuée au hasard.

On ne pourrait en dire autant si la différence de moyennes, au lieu de 16,50, avait été par exemple de 2 années, c'est-à-dire de l'ordre de grandeur de l'erreur-type (1,82 années).

Disons pour terminer, que l'application que nous venons de faire, de ce test, n'est pas indemne de toute critique, puisque nous n'avons pas démontré rigoureusement que les distributions des âges pouvaient être assimilées à des distributions normales.

En somme, la leucémie myéloïde nous a déjà montré sa **préférence masculine** avec cette remarque que celle-ci est moins nette que celle manifestée pour le même sexe par la leucémie lymphoïde. Nous pouvons maintenant affirmer que, si l'âge moyen du début de la leucémie myéloïde est de 41 ans, et celui de la leucémie lymphoïde de 57 ans, **la différence d'âge moyen entre les deux affections n'est pas, comme cela vient d'être logiquement démontré, le fait d'un simple caprice du hasard, mais obéit à un déterminisme certain.**

Aubertin constate que la leucémie myéloïde survient le plus souvent entre 40 et 50 ans. Après 60 ans, il la considère comme rare, mais peu d'auteurs pensent avec lui (Gürschmann) qu'entre 60 et 75 ans, il y a une égale distribution de leucémie myéloïde et de leucémie lymphoïde.

Minot, Isaac et Buckman, utilisant leurs 166 observations personnelles et les 247 figurant dans la statistique de Ward, préci-

sent que 55 % de leurs malades avaient entre 30 et 50 ans au début de leur leucémie myéloïde, avec une répartition principale située entre 35 et 45 ans. Ces résultats concordent tout à fait avec ceux de notre bilan personnel.

Signalons que Ward, dans sa statistique de 247 cas, trouve avant 25 ans, une petite prédominance féminine. Nous avons, quant à nous, dénombré 8 femmes et 10 hommes ayant moins de 25 ans, au début de leur affection. Mais il conviendrait de colliger une centaine d'observations de malades de cet âge, pour se faire une idée valable sur l'influence du facteur sexe pendant cette période de la vie.

Wintrobe et Hasenbush précisent que sur 39 cas de leucémie myéloïde, 72 % d'entre eux ont débuté entre 30 et 59 ans ; notre histogramme met en évidence une répartition très analogue et la très grande similitude entre notre échantillon et ceux des différents auteurs confère une grande valeur de généralité aux renseignements que le calcul vient de nous permettre d'en tirer.

Disons enfin, que Dausset fait intervenir un facteur endocrinien pour expliquer le fait que la leucose aiguë se voit principalement avant 20 ans, tandis que la leucémie myéloïde atteint de préférence l'âge moyen et la leucémie lymphoïde, l'âge avancé. Quant à la prépondérance masculine, elle relèverait pour cet auteur du même mécanisme.

— Quelle est la fréquence de la leucémie myéloïde, en regard des autres leucémies ?

Nous avons, dans le service du Professeur Croizat, dénombré dans le même laps de temps 78 cas de leucémie myéloïde contre 70 cas de leucémie lymphoïde et 190 cas de leucose aiguë. La leucémie myéloïde est considérée en général comme plus fréquente que la leucémie lymphoïde (Ward, Panton et Valentine, Rosenthal et Harris, Leawell), avec, suivant les auteurs, un rapport de 4 pour 1, 3 pour 2. Bethell, Sacks et Seeman trouvent une fréquence égale.

Seuls, Gauld, Innes et Robson sur 647 cas étudiés, dénombrent 32 % de leucémie lymphoïde, 26 % de leucémie myéloïde, 33 % de leucémie aiguë, et 9 % de leucémie à monocytes, proportion dépendant pour eux de facteurs géographiques.

— L'étude des antécédents de nos malades nous apportent-ils des renseignements d'ordre étiologique ?

Nous n'avons pas relevé d'antécédents susceptibles de jouer un rôle du point de vue étiologique, tel que les **rayons X** (P.E. Weil), **le benzol** (Falconer). Signalons un cas de leucémie myéloïde survenu chez un de nos malades, présentant une intoxication chronique par **l'oxyde de carbone**. Du point de vue **hérédité**, nous n'avons pas enregistré de cas familiaux.

Nous avons constaté **4 cas d'association avec la tuberculose**. La coexistence de la leucémie chronique avec la tuberculose a été constatée par de nombreux auteurs (Nanta, Rietti, P.E. Weil et Coste, Cornil et Paillas), et à la suite de Nanta, on individualise :

— la tuberculose post-leucémique, complication terminale de la leucémie (14 cas cités par Nanta), nous n'en avons pas observé.

— la tuberculose pré-leucémique (Nanta, 10 cas). C'est dans ce cadre que nous rangeons nos 4 observations.

— la leucémie-paratuberculeuse où des foyers tuberculeux anciens et récents évoluent de pair avec la leucémie (P.E. Weil et Coste, thèse de Richard).

Le fait que chez les leucémiques, les lésions tuberculeuses se localisent au niveau des organes hématopoïétiques est expliqué par certains (P.E. Weil) par la moindre résistance locale du tissu leucémique. Quoi qu'il en soit, le rapport entre ces deux maladies n'a pas encore été bien établi.

En **matière de cancer**, nous avons un seul cas à rapporter, d'ailleurs particulièrement intéressant : la mère et les deux sœurs d'une de nos malades sont mortes toutes deux d'un cancer intestinal. Notre malade elle-même, six mois avant le début de sa leucémie myéloïde, avait été opérée d'un cancer de l'utérus. De plus, au cours de l'évolution de sa leucémie, elle a présenté une tumeur de l'angle interne de l'œil, considérée comme maligne, sans toutefois que la biopsie ait été absolument formelle. La troisième de ses sœurs était la seule de la famille à être indemne de cancer et détail intéressant, c'était la seule des quatre filles à ne pas avoir été nourrie au sein.

Mais du point de vue parenté entre cancer et leucémie, il faut différencier les réactions sanguines myéloïdes du cancer, des coexistences véritables.

Par ailleurs, il est intéressant de signaler que nous avons dénombré **4 cas de paludisme** dans les antécédents de nos 42 malades homme. Le problème du paludisme a déjà été discuté par de nombreux auteurs (Ménétrier, Aubertin) et si la réaction myéloïde simple d'une rate palustre est très fréquente, la fréquence des antécédents palustres chez les myélolœucémiques, est reconnue par Tapie, Marcou, Lemaire. Ces constatations rendent difficile à soutenir l'hypothèse de la simple coïncidence (Fiessinger, Rieux) et la lésion splénique du paludisme chronique semble réaliser un terrain propice au développement ultérieur d'une hyperplasie, évoluant vers le type myéloïde. Nous avons dit pourtant qu'une circonstance étioogique possible (et le paludisme en est une) était plus en faveur d'une myélose que d'une leucémie myéloïde. Chez ces 4 malades cependant il s'agissait d'une leucémie myéloïde typique.

Nous avons noté également **2 cas** d'association avec la **syphilis**.

Pour achever le dépouillement des antécédents de nos malades, ajoutons que nous avons dénombré, en outre :

— 5 malades porteurs d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, dont 2 opérés,

— 3 cas de maladie de Basedow, dont un avec cardiomyose et thyroïdectomie,

— 1 goitre simple,

— 2 **zonas**. Hallegren (1950) a rapporté 60 cas de zonas, associés à une leucémie, mais il s'agissait dans 80 % des cas, d'une leucémie lymphoïde.

CHAPITRE III.

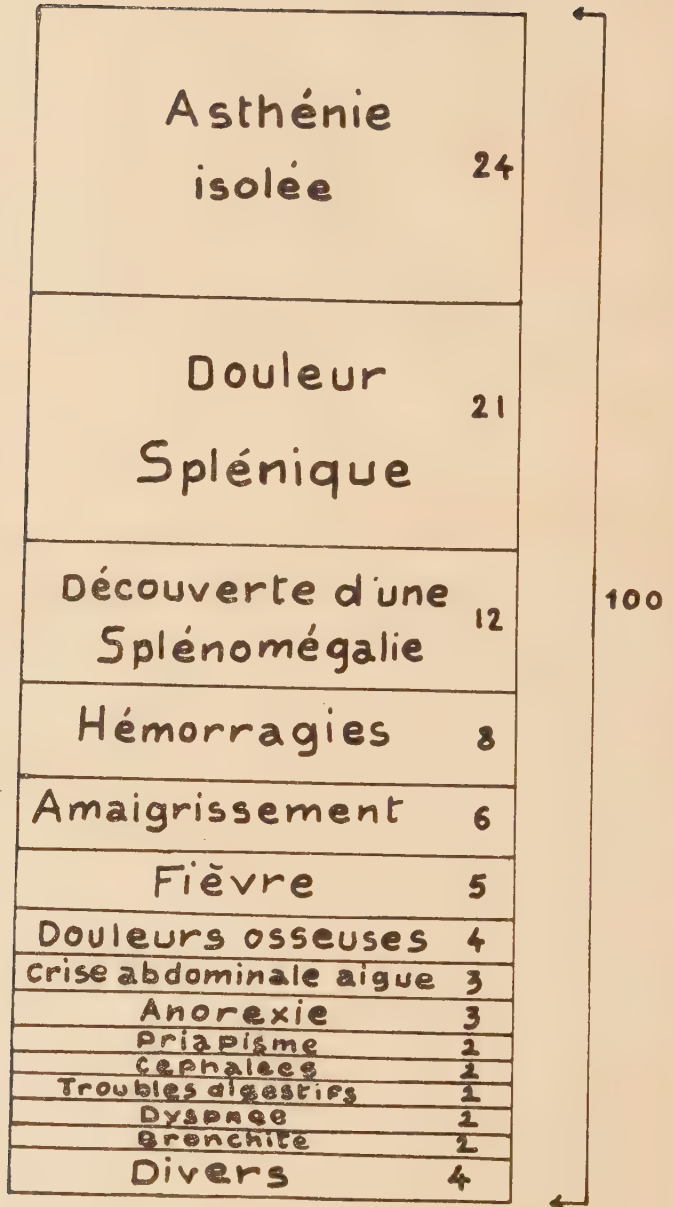
ÉTUDE DES SYMPTOMES

I. — ÉTUDE DU SYMPTÔME INITIAL

Stade préclinique. — Nous n'aborderons pas ici le problème du début hématopoïétique de l'affection, de son caractère initial localisé ou systématisé d'emblée. Nous nous bornerons à rapporter seulement le cas d'un de nos malades, intéressant par le fait que ce dernier a présenté pendant quelque temps, un hémogramme typique de leucémie myéloïde coexistant avec un myélogramme sternal normal (malgré la répétition de cet examen), tandis que le médullogramme pratiqué au niveau de l'os coxal, s'est révélé, lui, être dès le début typiquement leucémique.

Aubertin, par des examens de contrôle successifs, faits à des radiologues, secondairement atteints de leucémie myéloïde, n'a pas trouvé de modifications dans la numération et la formule, au cours des mois ayant précédé le début clinique de l'affection. Par contre, Wintrobe et Hasenbush ont eu la main plus heureuse puisque sur 39 cas, 5 ont été dépistés à un stade purement hématologique de latence préclinique complète. Il s'agissait, chaque fois, d'une leucytose élevée associée dans deux cas, à une anémie légère. Détail intéressant, chez un de ces malades, la splénomégalie est apparue seulement un an plus tard.

Minot a dépisté 2 cas de leucémie myéloïde sur 166, par un examen sanguin systématique, pratiqué en l'absence de toute



Asthénie isolée	24
Douleur Splénique	21
Découverte d'une Splénomégalie	12
Hémorragies	8
Amaigrissement	6
Fièvre	5
Douleurs osseuses	4
Crise abdominale aiguë	3
Anorexie	3
Priapisme	2
Céphalées	2
Troubles digestifs	2
Dyspnée	2
Bronchite	2
Divers	4

Fig:2 Fréquence des symptômes de début

manifestation clinique, tandis que pour l'un de nos malades sur 100, le diagnostic a été fait dans les mêmes conditions.

Néanmoins, les observations rapportées restent trop peu nombreuses et disparates, pour se faire une idée générale sur la nature exacte de la première perturbation sanguine. Parfois, une polyglobulie, plus ou moins durable, précède la leucocytémie (P.E. Weil, Cahen, Naegeli). Parfois, une leucocytose intermittente avec neutrophilie précède la myélocytémie (Maingot, Girard et Bousser). Mais, répétons-le, il s'agit d'observations isolées, trop peu nombreuses pour se prêter à une étude statistique sérieuse.

Stade clinique. — Par contre, le premier signe clinique précisé pour chacun de nos malades, permet une étude beaucoup plus générale.

Sur 100 modes de début, nous avons trouvé (fig. 2) :

- **24 cas** où l'**asthénie** était le seul élément.
- **21 cas** où il s'agissait d'une **douleur** au niveau de la région splénique avec cependant dans 12 cas, un petit élément asthénique surajouté, et dans 3 cas un léger amaigrissement.
- **12 cas** où la maladie fut révélée par la **découverte d'une splénomégalie**, soit par le malade lui-même, soit par un médecin à l'occasion d'un examen systématique, comme ce fut le cas pour un de nos malades en pleine santé apparente, auquel la rate a été signalée à l'occasion d'un Conseil de révision.
- **8 cas** où le premier signe de l'affection était représenté par des **manifestations hémorragiques** : 2 cas d'épistaxis un de métrorragie, 5 d'hématomes, d'ecchymoses ou de purpura.
- **6 cas** où un **amaigrissement** occupait au premier plan le tableau clinique de début, avec cependant un élément asthénique surajouté.
- **5 cas** où la leucémie fut révélée par des **épisodes thermiques**, sans systématisation particulière.

- **4 cas** où le symptôme initial était représenté par des **douleurs osseuses**, siégeant principalement au niveau des racines des membres, des vertèbres, des côtes et du sternum, mais jamais au niveau du crâne.
- **3 cas** de **manifestations abdominales** à caractère aigu, avec tableau d'occlusion intestinale.
- **3 cas** d'anorexie.
- **2 cas** de **priapisme**.
- **2 cas** de **céphalées** à type de migraines persistantes et inhabituelles chez ces 2 malades.
- **2 cas** assez particuliers de **dyspnée**, avec un petit élément asthénique associé.
- **2 cas** de **bronchite**, avec également élément asthénique.
- **1 cas** d'adénopathie **périphérique** avec asthénie.
- **1 cas** de **pleurésie** avec cellules leucémiques dans le liquide de ponction.
- **2 cas** de **douleurs spléniques et osseuses** associées.

Notre 100^e cas enfin a été une **découverte fortuite** par examen de sang systématique.

On constate que **l'asthénie est de loin le symptôme le plus fréquent**, car non seulement c'est une manifestation unique de début dans 24 % des cas, mais il se manifeste par ailleurs dans l'ombre d'un autre symptôme dominant dans 23 % des cas, si bien qu'à des degrés divers, on le retrouve dans près de 50 % des cas, dans le tableau initial de la maladie.

Avec quelle précision peut-on déterminer la date de ce premier symptôme ?

Tivey, qui a étudié plus de 1.000 observations de leucémie myéloïde, pense que le début de la maladie peut, suivant les cas, être fixé avec une précision allant de 3 à 12 mois, et il retient une précision moyenne de **6 mois**.

Nous avons personnellement l'impression que l'on peut parvenir à une précision moyenne de **2 mois** si l'interrogatoire du malade et de sa famille est suffisamment minutieux et spécialement orienté vers ces précisions de date.

II. — INTERVALLE DE TEMPS ÉCOULÉ ENTRE LE PREMIER SIGNE CLINIQUE ET LE DIAGNOSTIC

Il s'écoule un certain nombre de mois entre l'apparition du symptôme initial, que nous venons d'étudier, et le moment où un examen sanguin vient mettre une étiquette précise à l'affection, très souvent peu évocatrice lorsque sa symptomatologie est encore incomplète.

Nous avons calculé qu'entre le premier signe de la leucémie myéloïde et le moment de son diagnostic, il s'écoulait un intervalle de temps moyen de **5,55 mois**. Mais, dans ce calcul, 18 observations figurent avec la valeur 0, faisant ainsi baisser la moyenne. Elles correspondent aux cas où le diagnostic a été fait dès le premier symptôme, lorsque celui-ci a imposé d'emblée des examens spéciaux (ce a chaque fois que la maladie fut révélée par des manifestations hémorragiques, ou lorsque la constatation d'une splénomégalie n'était précédée d'aucun signe fonctionnel).

Si l'on ne tenait pas compte de ces 18 observations, la moyenne serait de **6,7 mois**.

Précisons que l'intervalle de temps le plus important écoulé entre début clinique et diagnostic a été d'après nos constatations personnelles de 5 années, on trouve ensuite les chiffres de : 39, 34, 24, 23, 20, 18, 16, 13, 12, 10 mois, etc..., comme chiffres maximum.

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé de latences aussi réduites que la nôtre :

Ainsi, Minot, sur 147 observations, trouve qu'il s'écoule 1 année 40 entre le premier signe de la maladie et son diagnostic et plus les observations de sa statistique sont anciennes, plus cet intervalle de temps est important.

Ainsi, la moyenne des écarts étudiés sur 34 cas survenus de 1898 à 1910, est de 1,59 année, tandis que la moyenne de 46 cas placés entre 1910 et 1917 est de 1,48 année, pour 1,24 année concernant 68 cas enregistrés de 1917 à 1923.

D'ailleurs, Wintrobe, dans sa statistique de 1939, trouve, pour cet intervalle, une valeur de 1 1/2 année d'évolution de la maladie

avant son diagnostic, chiffre par conséquent moins élevé que celui des statistiques plus anciennes.

Nous avons plusieurs fois, du fait de la divergence de nos résultats avec ceux de ces auteurs, revu nos observations sur ce point, et il nous apparaît, qu'actuellement du moins, le chiffre indiqué par eux soit trop élevé. On peut très vraisemblablement expliquer que la maladie évolue moins longtemps, pour l'instant, avant d'être étiquetée, d'une part par la plus grande tendance des médecins à demander des examens particuliers, tels qu'héogrammes, et d'autre part, par la nette tendance actuelle des malades (qui, de nos jours, bénéficient des lois sociales) à consulter leur médecin, dès l'apparition d'une manifestation pathologique quelconque.

III. — ÉTUDE DES AUTRES SYMPTÔMES RENCONTRÉS AU COURS DE L'ÉVOLUTION

L'étude de la manifestation initiale de la maladie revêt un intérêt certain, en raison des modes de début très différents que peut revêtir l'affection et dont il est bon d'avoir connaissance de façon à ne pas se laisser abuser par une symptomatologie peu évocatrice ou trompeuse. Mais, par contre, la simple énumération des manifestations complètes de l'affection constatées chez nos malades à la période classiquement appelée période d'état, n'a pas, quant à elle, un intérêt bien grand. En effet, la leucémie myéloïde réalise dans la plupart des cas, un **tableau clinique très peu différent suivant les malades**, tout au moins dans ses grandes lignes.

C'est ainsi que nous avons constaté une splénomégalie chez tous nos malades, dès le premier examen. Nous reviendrons, au moment de l'appréciation de l'efficacité du traitement vis-à-vis de l'hypertrophie splénique, sur l'importance de celle-ci, dans chacun des cas de nos 100 malades, considéré en particulier. De même, afin de ne pas nous répéter par la suite, nous ne préciserons pas davantage ici le taux des globules rouges et celui des globules blancs figurant dans les numérations initiales de nos malades, car nous reproduirons plus loin des graphiques concernant le nombre de ces éléments, lorsque nous étudierons la corrélation

existant entre la durée de survie et certains facteurs hématologiques. Disons cependant, dès maintenant, que 9 malades présentaient, lors du premier examen de sang, une hyperleucocytose inférieure à 100.000 avec, dans 3 cas, un chiffre inférieur à 50.000, soit 13.000 - 20.000 et 35.000, mais le pourcentage des formes jeunes était cependant élevé. Tous ces malades ont, par la suite, présenté au moment des rechutes, une leucocytose supérieure à 100.000, sauf celui dont la numération était de 35.000 au départ, et qui a atteint une seule fois 85.000 globules blancs (observation n° 6 rapportée au chapitre du radiophosphore).

— Nous n'avons rencontré **aucune forme aleucémique**.

— Nous verrons également plus loin que nous avons enregistré des signes cutanés spécifiques dans 2 % des cas, des douleurs osseuses isolées dans 5 % des cas au début de l'affection et dans 9 % des cas à un moment quelconque de l'évolution, associées à d'autres symptômes. De plus, 22 % de nos malades présentaient une hépatomégalie, lors du premier examen, et par ailleurs, 8 % ont eu des hémorragies (période terminale exceptée). Mais nous reviendrons en détail, sur ces différentes considérations, dans notre discussion de la corrélation possible entre la durée de l'évolution et certains facteurs cliniques. Nous parlerons aussi à ce moment de la fréquence des adénopathies, car sur ce point le pourcentage ne peut être cité sans un commentaire d'interprétation.

Enfin, nous étudierons à part, les symptômes particuliers survenus à la période terminale, ce qui complétera les renseignements enregistrés au cours de l'évolution des 100 malades figurant dans notre échantillon statistique.

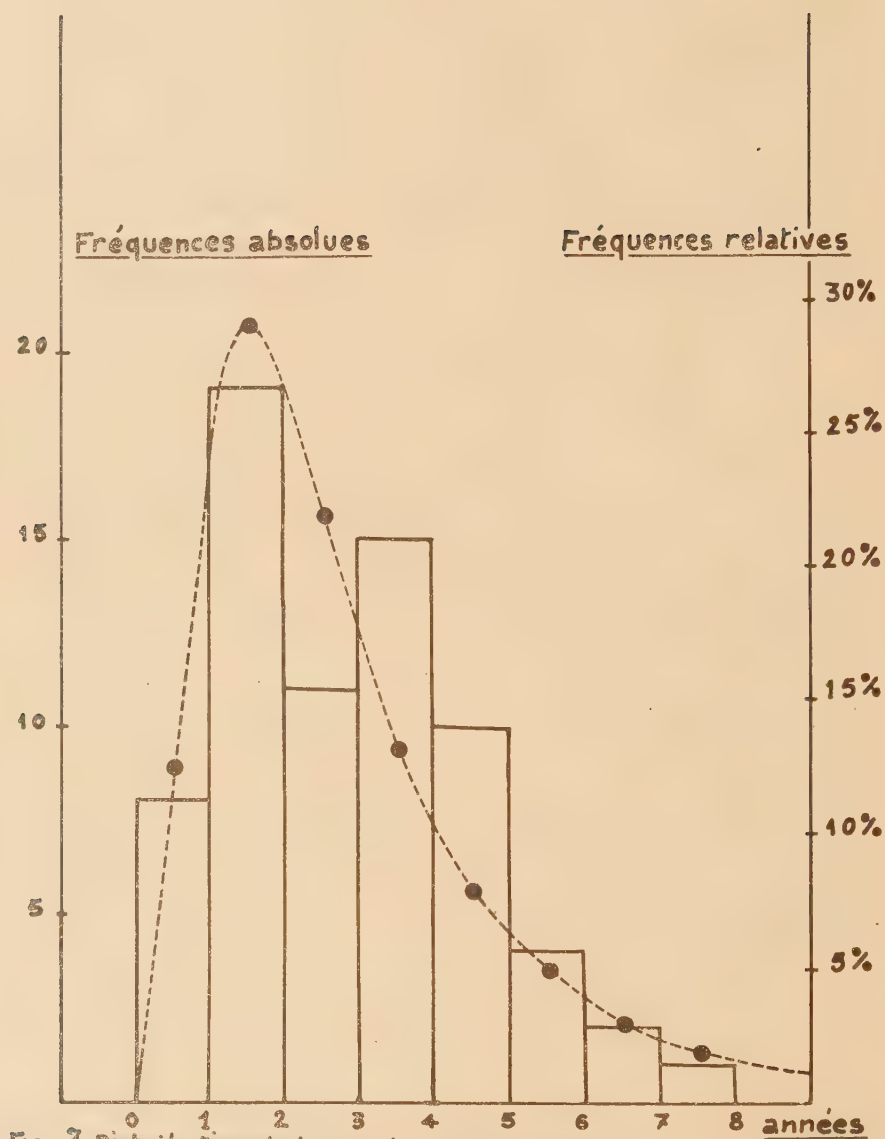


Fig: 3 Distribution de la survie de 71 malades

CHAPITRE IV

ÉTUDE DE LA DISTRIBUTION DES TEMPS DE SURVIE

La leucémie myéloïde est, pour l'instant, une maladie toujours mortelle et, son diagnostic étant établi, le seul résultat que peut espérer atteindre le médecin, est la prolongation plus ou moins importante de la vie de son malade. Mais précisément, lorsqu'aucune thérapeutique n'est suffisante, le problème posé est de savoir choisir la plus satisfaisante. Or, le seul moyen permettant d'apprécier dans ces conditions l'efficacité relative de deux modes de traitement, est la comparaison des temps de survie correspondant à l'un et à l'autre de ceux-ci.

Aussi, nous proposons-nous d'accorder une large place à l'étude du temps de survie, juge principal de la valeur de la thérapeutique de la leucémie myéloïde.

1° REPRÉSENTATION GRAPHIQUE

Comme nous l'avons fait pour l'étude de la distribution des âges, nous allons représenter graphiquement les temps de survie en établissant un **histogramme** (fig. 3). Nous portons ici en abscisse, les survies par année, chaque intervalle de classe correspondant à une année, et en ordonnée le nombre de malades en fréquence absolue ; mais ici, nous considérons seulement nos 71 malades décédés, à l'exclusion de nos malades vivants, dont les temps de survie ne sont évidemment pas encore connus. Par

conséquent, le graphique n'étant pas établi sur 100 malades, les fréquences relatives ou pourcentages ne correspondent pas aux fréquences absolues, contrairement à notre histogramme de représentation des âges. Aussi, avons-nous placé en ordonnée, en regard des fréquences absolues, les pourcentages de malades, auxquels ces fréquences absolues correspondent. Ainsi, à titre d'exemple, on peut lire que 5 malades correspondant à un pourcentage de 7 % ont eu une survie comprise entre 5 et 6 ans. Ou encore, autre exemple, que le quatrième intervalle de classe (lequel correspond aux survies allant de 3 à 4 ans) concerne 15 malades, soit 21,1 % de nos 71 sujets.

Il est intéressant de représenter également un tel résultat par le **diagramme cumulatif** de survie : en abscisse on porte, comme précédemment, les intervalles de classe, mais en ordonnée on porte les fréquences cumulées, c'est-à-dire à chaque instant, la somme de tous les malades morts depuis le début ; on voit, par exemple, que la première année, 11,3 % de nos malades sont morts ; à la fin de la deuxième année 11,3 % plus 26,3 = 37,6 % de malades sont morts, etc. (fig. 4).

Bien entendu, ces deux diagrammes se déduisent l'un de l'autre, mais tout en exprimant les mêmes résultats, chacun d'eux présente un intérêt pratique particulier.

Enfin, on peut, comme pour la distribution des âges, utiliser le **polygone de fréquence** obtenu en réunissant les points, qui, pour chaque classe, ont une ordonnée correspondant à la fréquence de classe, et une abscisse correspondant au milieu de l'intervalle de classe. •

2° ASYMÉTRIE DE LA DISTRIBUTION

Il apparaît d'emblée, que la distribution est asymétrique, son maximum étant nettement plus rapproché des courtes que des longues survies.

Mais il convient, avant d'étudier en détail cette distribution, de discuter les facteurs susceptibles d'en fausser l'allure réelle, en accentuant, par exemple, son asymétrie.

Parmi ces facteurs, il faut faire intervenir :

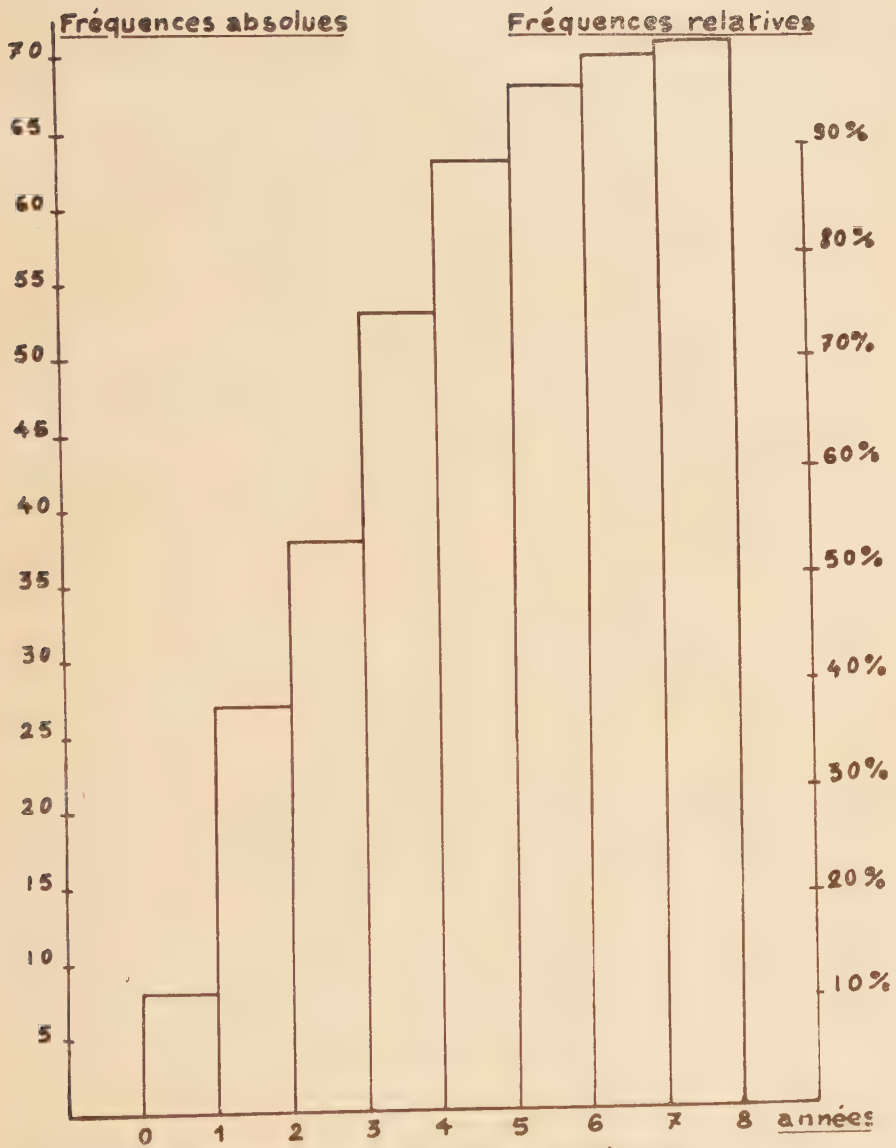


Fig: 4 Diagramme cumulatif de survie de 71 malades

— l'incertitude concernant la date de début exact de la maladie, que nous avons estimée nous-mêmes à 2 mois, et Tivey à 6 mois.

— l'introduction par erreur de cas de leucémie aiguë dans notre échantillon. Nous avons déjà, précédemment, précisé que nous avons laissé de côté sans hésitation, les observations dont le diagnostic avait été un objet de discussion, préférant omettre des formes particulières de leucémie myéloïde vraie plutôt que de courir le risque beaucoup plus lourd de conséquences, d'introduire dans notre statistique, des maladies voisines.

— Enfin, au cours de notre période d'études, les progrès de la thérapeutique, et en particulier l'apparition des antibiotiques, ont permis d'éviter que certaines complications, infectieuses par exemple, soient responsables du raccourcissement des survies. Il en est de même, en ce qui concerne les moyens actuels plus actifs de traitement des hémorragies. Si bien que nos observations les plus récentes concernent des malades, dont nous n'avons pas encore la survie, et qui sont précisément candidats aux survies les plus longues.

3° CALCUL DES CARACTÉRISTIQUES DE LA DISTRIBUTION

Nous savons déjà que pour indiquer la **tendance centrale d'une distribution**, on peut utiliser la moyenne arithmétique non groupée ou la moyenne groupée obtenue, comme nous l'avons vu, en attribuant à chaque intervalle de classe, la valeur moyenne de cet intervalle, les erreurs par excès et les erreurs par défaut devant, à peu de chose près, s'annuler. Le calcul est exactement superposable à celui effectué dans le tableau II, page 31, seules les valeurs sont différentes.

Nous trouvons ici :

- une moyenne groupée de **34 mois et 20 jours**.
- une variance $\sigma^2 = 2,736$.
- un écart type $\sigma = 1,65$ année, soit 19 mois et 25 jours.

L'écart type se révèle donc comme étant très important en regard de la moyenne, ce qui indique une forte dispersion des

temps de survie, c'est-à-dire de très grandes différences de durée dans l'évolution de nos différents cas de leucémie myéloïde.

La moyenne arithmétique non groupée est de **34 mois et 15 jours**, pour l'ensemble de nos observations. Ainsi, la différence entre les moyennes groupées et non groupées est pratiquement nulle en tout cas, très inférieure à la précision des mesures.

Nous croyons bon de rapporter :

les 10 survies les plus importantes	les 10 survies les plus faibles
— 7 ans et 8 mois	— 2 mois
— 6 ans et 8 mois	— 4 mois
— 6 ans et 5 mois	— 5 mois
— 6 ans	— 6 mois
— 5 ans et 11 mois	— 7 mois
— 5 ans et 10 mois	— 7 mois
— 5 ans et 8 mois	— 9 mois
— 5 ans et 6 mois	— 10 mois
— 5 ans et 3 mois	— 12 mois
— 4 ans et 10 mois	— 12 mois

La **médiane** est ici de **29 mois**. Elle est donc nettement différente de la moyenne, ce qui est en rapport avec l'asymétrie de la distribution.

La médiane apparaît ici comme une indication meilleure des temps de survie que la moyenne elle-même, du fait qu'elle est beaucoup moins sensible que celle-ci aux valeurs extrêmes des temps de survie.

4° AJUSTEMENT DE LA DISTRIBUTION EXPÉRIMENTALE DE SURVIE ET D'UNE DISTRIBUTION THÉORIQUE

Qu'appelle-t-on distribution théorique ? Les distributions théoriques sont ainsi appelées parce qu'elles sont déterminées uniquement par le calcul logique développé à partir des postulats de base du calcul des probabilités, indépendamment de tout essai expérimental.

Il existe quatre types principaux de distribution théorique : la distribution binomiale, la distribution de Poisson, la **distribution normale** ou de Laplace Gauss, enfin la **distribution logarithmique normale**.

Il est extrêmement important, lorsqu'on a obtenu une distribution expérimentale, représentée graphiquement, soit par l'histogramme, soit par le polygone de fréquence, **d'étudier si cette distribution peut être assimilée à l'une ou à l'autre des distributions théoriques connues.**

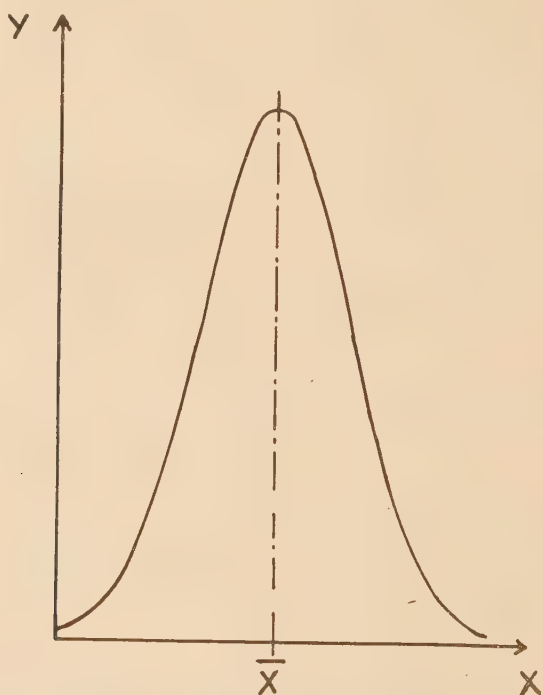


Fig: 5 Courbe de Gauss

C'est seulement lorsqu'une telle assimilation peut être faite avec une précision convenable, qu'il est possible d'obtenir le maximum de renseignements exacts à partir de la série expérimentale étudiée.

L'allure de l'histogramme suggère en elle-même la possibilité d'adaptation à telle ou telle distribution théorique. Il convient

ensuite de faire des calculs précis, relatifs à ces distributions théoriques, et dans un troisième temps, de voir enfin dans quelle mesure, les chiffres théoriques obtenus s'accordent avec les chiffres réellement observés. Il est commode d'employer pour l'étude de cet accord, le test χ^2 que nous connaissons déjà.

L'expérience prouve qu'une distribution théorique à laquelle s'adaptent dans de nombreux cas les distributions expérimentales, est la distribution de Laplace Gauss, représentée graphiquement par la classique courbe en cloche (la courbe de Gauss). Ainsi, la distribution de la taille des adultes du sexe masculin d'un pays donné est assimilable avec une très bonne précision à une distribution normale (fig. 5).

Cette **courbe en cloche** est par définition, symétrique par rapport à la valeur moyenne $\bar{X}$ et elle peut être représentée par l'équation :

$$Y = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(\bar{X} - X)^2}{2\sigma^2}}$$

dans laquelle σ représente l'écart type de la distribution.

Si donc, on a obtenu à partir d'une distribution expérimentale la valeur de la moyenne et de l'écart type σ , on peut transporter ces valeurs dans l'équation ci-dessus, et calculer ainsi complètement la distribution de Laplace, à laquelle on désire assimiler la distribution expérimentale. Il restera ensuite à voir si les chiffres ainsi calculés sont en concordance avec les chiffres observés en fait.

Il n'est évidemment pas possible d'assimiler la distribution des temps de survie de nos malades qui est manifestement asymétrique à une distribution normale symétrique, et il convient par conséquent, de chercher l'ajustement de notre distribution expérimentale avec une distribution théorique, représentée elle-même par une courbe asymétrique.

Divers auteurs ont déjà signalé (Tivey) que **la distribution de survie dans les leucémies chroniques pouvait être convenablement assimilée à une distribution logarithmique normale**. Aussi, allons-nous essayer nous-mêmes cette assimilation.

TABLEAU III

X_i	$\log X_i$	N_i	$F_i = N_i/N$	$F_i \cdot \log X_i$	$\log X_i - \log X_i$	$\frac{(\log X_i - \log X_i)^2}{N_i}$	$F_i \frac{(\log X_i - \log X_i)^2}{N_i}$	$N_i \cdot P_i$	$\frac{(N_i P_i - N_i)^2}{N_i P_i}$
0,5	— 0,3010	8	0,1126	— 0,0339	+ 0,6700	0,4488	0,0505	8,535	0,0335
1,5	0,1761	19	0,2676	0,0471	+ 0,1929	0,0449	0,0120	20,887	0,1705
2,5	0,3979	11	0,1549	0,0616	— 0,0290	0,0008	0,0001	15,637	1,3750
3,5	0,5441	15	0,2112	0,1149	— 0,1751	0,0307	0,0066	9,667	2,9421
4,5	0,6532	10	0,1408	0,0920	— 0,2843	0,0808	0,0114	5,843	4,5515
5,5	0,7404	5	0,0704	0,0521	— 0,3714	0,1379	0,0097		
6,5	0,8129	2	0,0281	0,0228	— 0,4440	0,1709	0,0049	7,260	0,0754
7,5	0,8751	1	0,0140	0,0123	— 0,5061	0,2561	0,0036		
Somme		$N = 71$	0,9996	$\log X = 0,3690$			$\sigma^2 (\log X) = 0,0988$	67,829	$\chi^2 = 9,1480$

$\sigma (\log X) = 0,3143$ $\left. \begin{array}{l} n = 5 \\ p = 0,12 \end{array} \right\}$

Dans une telle distribution, ce n'est plus la variable elle-même qui est distribuée selon une loi normale, mais c'est **le logarithme de cette variable**. Si l'assimilation est correcte, en portant en abscisse le logarithme des temps de survie et en ordonnée, les fréquences, on doit obtenir un polygone assez voisin de la courbe de Gauss.

Les calculs sont conduits de la façon indiquée dans le **tableau III**, disposé d'une manière tout à fait analogue au tableau II :

— La première colonne comprend les valeurs de la variable correspondant aux centres des classes, soit X_i (0,5 an; 1,5 an, etc.).

— La deuxième colonne comprend les logarithmes décimaux des valeurs précédentes, soit $\log. X_i$.

— Dans la troisième colonne, figurent les fréquences absolues : N_i .

— La quatrième colonne représente les fréquences relatives $F_i = N_i / N$.

— La cinquième colonne sert au calcul de la moyenne qui n'est plus ici la moyenne des temps de survie, mais la moyenne des logarithmes des temps de survie ou moyenne logarithmique, soit $\overline{\log. X}$.

— La sixième colonne indique les écarts $\overline{\log. X} - \log. X_i$.

— La septième colonne représente le carré des écarts.

— La huitième colonne correspond au calcul de la variance des logarithmes des temps de survie (variance logarithmique), enfin la racine carrée de cette variance indique l'écart type logarithmique.

Nous trouvons pour ces diverses caractéristiques, après avoir effectué les calculs, les valeurs suivantes indiquées d'ailleurs dans le tableau III :

$$\begin{aligned}\overline{\log. X} &= 0,36896 \\ \sigma^2 (\log. X) &= 0,0988 \\ \sigma (\log. X) &= 0,3143\end{aligned}$$

En possession de ces valeurs de la moyenne et de l'écart type, nous avons les éléments caractérisant la distribution logarithmique normale, à laquelle nous voulons assimiler notre distribution

expérimentale. Les résultats du calcul que nous ne détaillerons pas ici sont indiqués dans la neuvième colonne qui précise les fréquences absolues théoriques NP_i correspondant à cette distribution logarithmique normale. Ces résultats sont également représentés par la courbe de la distribution théorique superposée dans la figure 3 à notre histogramme. L'examen de cette figure montre à l'œil que l'accord est assez bon.

Mais nous savons qu'une impression ne suffit pas et il nous reste à préciser au moyen du test χ^2 quelle est la valeur de l'ajustement ainsi réalisé. Pour cela, nous comparons dans chaque classe la fréquence absolue théorique NP_i et la fréquence absolue obser-

vée N_i en calculant pour chaque classe la valeur de
$$\frac{(NP_i - N_i)^2}{NP_i}.$$

Et en faisant la somme des valeurs obtenues pour chaque classe, nous avons la valeur de χ^2 (10^e colonne).

Précisons que dans ce calcul, nous avons groupé les trois dernières classes, car pour que le test χ^2 puisse être appliqué correctement il faut que chaque classe contienne plus de 5 individus. Le nombre de degrés de liberté n va être égal à 5, puisqu'après le groupement précédent il ne nous reste que 6 classes.

La valeur de χ^2 étant de 9,14801 (10^e colonne), nous cherchons dans la table de χ^2 à la hauteur de $n = 5$, et nous trouvons en regard la valeur du **taux de probabilité**, comme étant égale à **P = 0,12**.

Il y a 12 chances sur 100 pour que les différences entre la distribution observée et la distribution calculée soient dues au hasard.

Cette valeur du taux de probabilité permet de considérer l'ajustement réalisé entre notre distribution expérimentale et la distribution théorique logarithmique normale, comme satisfaisant.

Notre représentation des temps de survie, suivant une distribution logarithmique normale, nous a ainsi permis d'obtenir des caractéristiques de ces temps de survie qui vont se prêter à des calculs précis et valables et vont nous permettre en particulier de comparer correctement les résultats de notre statistique avec ceux des autres statistiques publiées.

5° COMPARAISON DE NOTRE DISTRIBUTION ET DE CELLES DES AUTRES AUTEURS

Beaucoup d'auteurs expriment les résultats de leur expérience en indiquant les moyennes de survie et les valeurs extrêmes maximum et minimum de ces survies. Mais pour que ces indications aient une certaine valeur, il faut, comme nous l'avons déjà signalé, que l'étude porte sur un nombre d'observations suffisant et que la période d'observation soit suffisamment longue. Par exemple, une moyenne de survie déterminée d'après une vingtaine de cas après une période d'observation de 5 années, n'aurait qu'une valeur assez restreinte.

Il n'en reste pas moins que, même si le nombre des malades considéré est suffisant, la moyenne des survies trop influençable par les valeurs extrêmes, peut être responsable, si elle est seule considérée, du caractère imparfait d'une interprétation. **On ne saurait, autrement dit sans courir de risque d'erreur, comparer les statistiques d'auteurs différents à la seule lumière de la différence des moyennes de survies de leurs statistiques.**

La médiane remédie partiellement aux insuffisances de la moyenne et la comparaison entre deux statistiques de survies, en utilisant les médianes, est plus satisfaisante. De plus, une comparaison ne saurait être établie d'une façon parfaitement correcte sans la connaissance de l'histogramme de répartition des survies, année par année, de chaque statistique.

Mais, dans la plupart des cas, et pour notre série en particulier, il a été montré que la distribution pouvait être assimilée avec une précision suffisante à une distribution logarithmique normale. **Le meilleur procédé de comparaison utilisable est donc la comparaison des moyennes logarithmiques et des écarts type logarithmiques des différentes statistiques de survie.**

Ces considérations justifient le travail mathématique auquel nous nous sommes livré dans le paragraphe 4 de ce chapitre. Nous avons été surpris par la rapidité avec laquelle certains auteurs donnaient leurs résultats en fournissant des pourcentages sans préciser le nombre d'observations avec lesquelles ils ont été éta-

TABLEAU IV

	Période	Auteurs	Pays	Nombre de cas	Médiane (années)	Moyenne simple (années)	Moyenne logarithmique	Ecart type logarithmique
1	— 1898 1923	Minot.	U.S.A.	78	— 2,84	— 3,4	— 0,453	— 0,276
2	1920 1930	Mc Alpin.	U.S.A.	24	2,96	3	0,472	0,231
3	1921 1931	Arendt et Gloon.	Suisse.	39	3,60	—	0,556	0,252
4	1923 1931	Hoffman et Craver.	U.S.A.	75	2,77	3,25	0,442	0,332
5	1926 1934	Wart.	Angleterre.	88	3,06	—	0,486	0,295
6	1912 1935	Nathanson et Welch.	U.S.A.	123	2,89	—	0,460	0,326
7	1917 1936	Loawell.	U.S.A.	87	2,23	3,25	0,340	0,377
8	— 1936	Harrison et Reeves.	U.S.A.	32	2,52	—	0,402	0,486
9	1919 1939	Pascucci.	U.S.A.	37	1,62	2,5	0,208	0,340
10	1931 1946	Krebs et Bichel.	Danemark.	44	2,55	—	0,406	0,328
11	— 1946	Lawrence.	U.S.A.	127	—	—	—	—
12	— 1946	Reinhard.	U.S.A.	38	—	—	—	—
13	1941 1947	Dean.	U.S.A.	13	3,27	—	—	—
14	— 1948	Friedel et Storaasli.	U.S.A.	15	4,43	—	0,514	0,221
15	1910 1948	Shimkin.	U.S.A.	173	2,53	—	0,646	0,303
16	— 1950	Best.	U.S.A.	98	2,40	—	0,402	0,320
17	— 1945	Nous mêmes.	Hôp. Ed.-Herriot, Lyon	—	—	—	—	—

blis, et s'empressaient de comparer leurs moyennes de survie considérées isolément avec celles obtenues par d'autres observateurs, pour en conclure sur-le-champ, que leurs temps de survie les mettaient dans la bonne ou la mauvaise moyenne.

Nous précisons dans le tableau IV, les éléments permettant de mettre en parallèle d'une manière rationnelle les différentes statistiques mondiales de leucémie myéloïde.

Marques et Bétoulière, sur une statistique de 85 cas, comportant 43 hommes et 42 femmes, donnent un résultat analytique :

— 36 de leurs malades ont eu une survie moyenne de 3 ans et 2 mois.

— 8 autres, une survie moyenne de 2 ans et 5 mois.

Klewitz et Schuster, sur 36 cas, ont trouvé une survie de 2 ans et 7 mois.

Wintrobe et Hasenbush, sur 39 cas, ont obtenu une survie de 2 ans et 8 mois.

Apprécions, par quelques exemples, l'intérêt des différents calculs représentés dans le tableau étudié : prenons le cas de la statistique N° 6, celle de Nathanson et Welch, et comparons-en le résultat au nôtre ; nous voyons qu'avec un écart type logarithmique du même ordre, leur moyenne logarithmique est nettement plus élevée, de même que leur médiane, on est alors en droit de déduire de cette confrontation, la supériorité du point de vue survie de la statistique de Nathanson sur la nôtre. Considérons maintenant la statistique N° 7 qui est celle de Leawell : son écart type est supérieur au nôtre, médiane et moyenne logarithmiques sont inférieures, c'est dire que les survies de nos malades sont en général meilleures que les survies de ces malades, **malgré que la moyenne simple soit en sa faveur**. Nous avons vu, en effet, que les facteurs pouvant être à la base d'erreurs commises dans l'établissement d'une moyenne simple n'intervenaient pratiquement pas dans l'établissement des autres systèmes de comparaison considérés ci-dessus. Nous voyons donc que, dans le cas de la statistique de Leawell, une interprétation trop hâtive et pas assez étayée par des considérations statistiques aurait fourni des renseignements contraires à la réalité dans sa comparaison avec nos propres temps de survie.

Précisons que les moyennes logarithmiques sont seulement utiles à titre de comparaison entre plusieurs distributions, mais ne sauraient être exprimées en années.

Il nous reste à souhaiter de voir se généraliser ces méthodes d'étude. **Leur méconnaissance peut être assez lourde de conséquences**, puisqu'elle peut faire préférer par exemple, une thérapeutique à une autre, celle-là étant considérée comme supérieure à celle-ci à la seule lumière de temps de survie faussement interprétés.

6° COMPARAISON DE LA DISTRIBUTION DE SURVIE DES HOMMES ET DES FEMMES

Notre groupe de 71 malades, suivis jusqu'à leur mort, comprend **28 femmes et 43 hommes**.

En faisant la moyenne séparément pour chacun de ces deux groupes, on trouve :

pour les femmes $\bar{X} = 2,901$ années,

pour les hommes $\bar{X}' = 2,974$ années.

Cette différence apparaît à première vue comme insignifiante, mais nous devons, là comme par ailleurs, transformer cette impression par quelque chose de plus précis, en utilisant un **test de comparaison des moyennes**. Ici, nous avons affaire à de petites séries ($N < 50$), il faut alors appliquer un test conçu spécialement pour les petites séries, **c'est le test "t" de Student-Fisher**.

Appelons N_1 le chiffre total d'observations féminines, N_2 celui des observations masculines et il nous faut calculer successivement les deux quantités suivantes : S^2 et t

$$S^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} [\sum (\bar{X} - X_i)^2 + \sum (\bar{X}' - X'_i)^2]$$

$$\text{soit : } S^2 = \frac{1}{69} (60,4824 + 136,6981) \quad \text{ou} \quad S^2 = 2,8576.$$

D'où l'on déduit : $S = 1,688$.

$$t = \frac{\bar{X} - \bar{X}'}{S} \sqrt{\frac{N_1 \times N_2}{N_1 + N_2}} = \frac{-0,073}{1,688} \sqrt{\frac{1204}{71}} = -0,1780.$$

Dans cette équation, $\sum (\bar{X} - X_i)^2$ représente la somme du carré des écarts pour les femmes, et $\sum (\bar{X}' - X'_i)^2$ représente la somme des carrés des écarts pour les hommes.

On se rapporte ensuite à la table de "t", table à double entrée, analogue à celle de χ^2 , et on lit le chiffre indiqué dans la ligne correspondante au nombre de degrés de liberté (ici : $n = N_1 + N_2 - 2 = 69$) la valeur du taux de probabilité P, situé en regard de la valeur de "t" dans la ligne correspondant à $n = 69$, est de **P = 0,83**.

Il y a 83 chances sur 100 pour que la différence de temps de survie des hommes et des femmes soit due seulement au hasard.

Autrement dit, la différence des temps de survie entre les deux sexes n'est, du fait de cette valeur de P, aucunement significative, et **l'évolution de la leucémie myéloïde du seul point de vue de la durée de la survie, est identique pour les hommes et les femmes.**

Remarque. — L'étude de notre échantillon de 100 malades s'étend sur une période de 8 ans pendant laquelle 71 sont morts. La distribution des temps de survie, sur laquelle est basée l'appréciation de la thérapeutique, ne peut faire état que de ces 71 malades.

Il serait du plus haut intérêt de pouvoir utiliser dans le calcul de la moyenne des temps de survie (et des autres coefficients caractéristiques) non seulement les malades morts mais aussi les malades vivants au moment où l'enquête est close. Pour réaliser ce dessein, en apparence paradoxal, il faut résoudre le problème suivant : trouver les caractéristiques d'une distribution de temps de survie dont certains sont connus exactement (malades morts) et dont nous savons seulement pour les autres qu'ils dépassent d'une quantité **inconnue** une **valeur connue** (malades vivants). Pour cela il faut pouvoir calculer le temps probable de survie restante des malades encore vivants, sinon pour un malade donné, du moins en moyenne.

Divers auteurs ont étudié ce problème, en particulier Lea. Les calculs ont lieu en deux temps, ils prennent comme point de départ l'hypothèse que la distribution des temps de survie est

une distribution logarithmique normale, et sont basés sur la méthode de « **vraisemblance maximum** » de Fisher.

Dans un premier temps, on calcule, comme nous l'avons fait ici, la moyenne logarithmique m et l'écart type logarithmique σ de la série constituée uniquement par les temps de survie des malades morts.

Dans un deuxième temps, en combinant les données provenant des morts et celles provenant des vivants, on calcule les corrections Δm et $\Delta \sigma$ que l'on doit apporter à m et à σ pour tenir compte de toutes les observations.

Cette méthode a été développée et appliquée aux malades atteints de cancer par Boag et aux malades atteints de leucémie par Tivey.

Nous n'avons pas une compétence suffisante pour juger ces méthodes mais elles nous paraissent du plus haut intérêt : s'il était possible d'apprécier objectivement l'efficacité d'une thérapeutique des leucémies chroniques en 3 ou 4 ans au lieu de 10 ans, ce serait là un gain considérable.

Nous renvoyons le lecteur que la question intéresse aux mémoires originaux des auteurs cités.

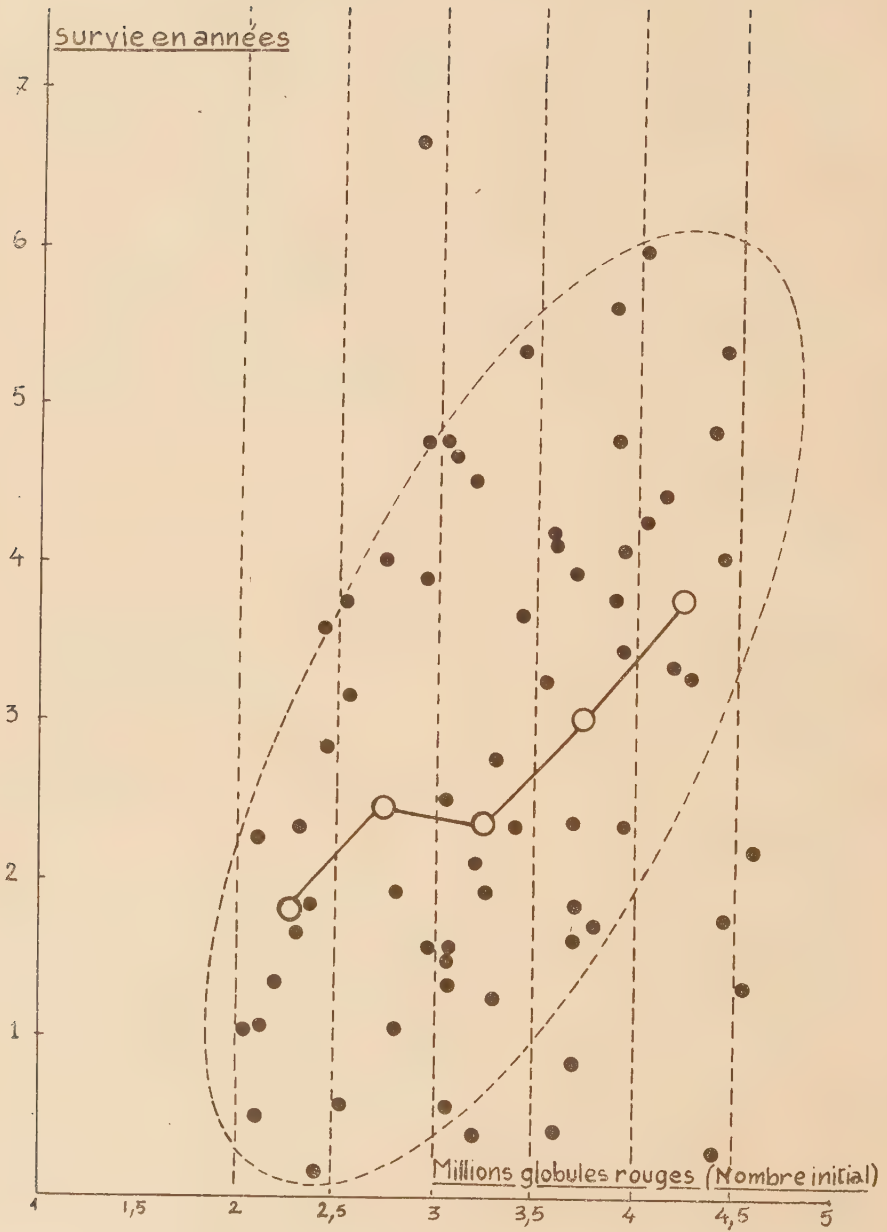
CHAPITRE V

ÉTUDE DE LA CORRÉLATION ENTRE LE TEMPS DE SURVIE ET DIVERS FACTEURS HÉMATOLOGIQUES ET CLINIQUES ÉVOLUTION TERMINALE

Nous avons précédemment constaté que l'écart type de distribution de nos temps de survie était assez élevé. Nous savons que cette constatation exprime le caractère assez variable du génie évolutif de l'affection, suivant les malades. En conséquence, dans cette maladie chronique toujours mortelle, il est alors nécessaire d'attendre la mort du malade pour connaître l'évolutivité de son cas personnel.

Mais nous nous sommes demandé si dès le début, les renseignements recueillis par un bilan clinique et hématologique complet, pouvaient permettre dans une certaine mesure, de se faire une idée de la survie prévisible pour chaque cas particulier. Il serait, en effet, très utile au médecin, de connaître approximativement dès le début d'une leucémie myéloïde quel est en principe le sursis accordé à son malade et si l'ensemble des manifestations enregistrées laisse augurer d'une « bonne » ou d'une mauvaise forme. Le problème des conseils à donner au malade ou à sa famille, que se pose chaque fois le médecin en présence d'une maladie qu'il ne peut pas guérir, pourrait ainsi en être simplifié.

Nous allons donc nous efforcer de calculer à propos de signes hématologiques et de signes cliniques précis enregistrés initiale



ment avant toute thérapeutique, si tel signe considéré permet de faire un pronostic d'évolution rapide ou laisse au contraire augurer d'une marche plus lente de la maladie.

1° **Corrélation entre le temps de survie et le chiffre initial de globules rouges.**

L'importance du chiffre des globules rouges dans le pronostic des leucémies est reconnue par tous les auteurs (Leavell, Forkner, Lawrence, Whitby et Britton) qui s'accordent à reconnaître le **caractère péjoratif d'une anémie initiale**. Nous allons rechercher cette corrélation en nous basant sur notre propre échantillon.

Pour étudier ce problème, il est très commode de représenter l'ensemble de nos résultats par un **diagramme de points** : en abscisse, nous portons le chiffre initial des globules rouges et en ordonnée, les temps de survie. Chaque malade est ainsi représenté par un point et l'ensemble de nos observations l'est par un nuage de points.

En observant ce diagramme, on remarque que la majorité des points est groupée dans une région du plan que l'on peut circonscrire par une courbe d'allure elliptique. Il y a très peu de points indiquant une faible durée de survie avec un chiffre initial de globules rouges élevé, et de même il y a très peu de points indiquant une longue survie avec un chiffre initial de globules rouges inférieur à 2 millions. Cette considération suggère l'existence d'une corrélation entre ces deux facteurs ; **le temps de survie ayant une tendance à s'accroître régulièrement avec le nombre initial de globules rouges**.

Pour essayer de préciser le problème, on peut séparer le plan du diagramme en une série de tranches parallèles à l'axe des Y, chacune de ces tranches correspondant à un intervalle de 500.000 globules rouges (tranches de 1 à 1,5 million - de 1,5 à 2 millions, etc.). Ceci revient à séparer en un certain nombre de classes les valeurs du chiffre initial des globules rouges. Dans chaque tranche, nous faisons la moyenne de tous les temps de survie et nous représentons cette moyenne par un point d'abscisse égale à la valeur centrale de la tranche. En joignant ces divers points, on obtient une ligne appelée **ligne de régression**, indiquant de quelle façon le temps de survie est affecté en moyenne par le chiffre initial de globules rouges.

Mais, pour traiter le problème du point de vue quantitatif, et transformer les impressions suggérées par ce diagramme de points en une appréciation chiffrée, il convient de calculer le **coefficient de corrélation " r "**. On établit ce coefficient en considérant d'abord isolément chacune en elle-même, les deux distributions statistiques du temps de survie d'une part et du nombre initial de globules rouges d'autre part.

Appelons Y, la variable temps de survie et X la variable chiffre initial de globules rouges ; dans chacune de ces distributions nous pouvons calculer, comme cela a été indiqué au chapitre II, la valeur moyenne $\bar{X}$ et $\bar{Y}$, la variance de la variable X étant alors :

$$\sigma^2_X = \frac{\sum N_i (\bar{X} - X_i)^2}{N}$$

La variance de la variable Y étant :

$$\sigma^2_Y = \frac{\sum N_i (\bar{Y} - Y_i)^2}{N}$$

On calcule ensuite la **covariance** de l'ensemble de nos observations qui est égale à la somme du produit des écarts, par rapport aux deux moyennes. Soit :

$$\sigma_{XY} = \frac{\sum [N_{ij} (\bar{X} - X_i) (\bar{Y} - Y_j)]}{N}$$

Le coefficient de corrélation est calculé au moyen de la formule :

$$r = \frac{\text{covariance des observations}}{\sqrt{(\text{variance de X}) (\text{variance de Y})}}, \text{ c'est-à-dire } r = \frac{\sigma_{XY}}{\sqrt{\sigma^2_X \cdot \sigma^2_Y}}$$

Soit :

$$r = \frac{\sum [N_{ij} (\bar{X} - X_i) (\bar{Y} - Y_j)]}{\sqrt{[\sum N_i (\bar{X} - X_i)^2] [\sum N_j (\bar{Y} - Y_j)^2]}}$$

Nota. — Par suite de la conformation des caractères d'imprimerie, le i et le j sont différenciés seulement par la longueur du jambage (i j).

Notons que dans le calcul de la covariance le produit des écarts par rapport aux deux moyennes est calculé pour un malade donné et la somme de ces produits est étendue à l'ensemble des observations.

Le coefficient de corrélation ainsi calculé peut prendre des valeurs positives ou négatives comprises seulement entre -1 et $+1$. Les valeurs ± 1 indiquent une corrélation parfaite telle qu'elle est définie par une loi au sens physique usuel du terme : la valeur de la variable X entraîne automatiquement la connaissance précise et unique de la variable Y. La valeur zéro indique l'absence complète de corrélation entre les deux variables. Plus le coefficient de corrélation se rapproche de zéro, plus il y a de chances pour que les deux variables ne présentent pas de corrélation entre elles. Une corrélation est dite positive lorsque les deux variables croissent ou décroissent ensemble, elle est au contraire négative lorsque la croissance de l'une s'accompagne de la décroissance de l'autre.

Cependant, il importe de préciser si la différence entre le coefficient de corrélation calculé et zéro est significative. Cela dépend du nombre N d'observations. Il est nécessaire de calculer, à cet effet, le nouveau coefficient

$$t = \frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \cdot \sqrt{N - 2}$$

On se rapporte à la table de t, déjà rencontrée et l'on cherche quel est le taux de probabilité correspondant à la valeur de t ci-dessus calculée en prenant un nombre n de degrés de liberté égal au nombre total N d'observations, diminué de 2.

L'ensemble du calcul est disposé selon un tableau dit **tableau de corrélation** (tableau V) qui correspond à la transcription du diagramme de points et aux calculs effectués à partir de ces données.

Les colonnes du tableau correspondent aux tranches du diagramme parallèles à l'axe des Y, c'est-à-dire à la répartition en classes du chiffre initial de globules rouges. Les lignes du tableau correspondent de même aux tranches que l'on aurait pu tracer parallèlement à l'axe des X c'est-à-dire à la répartition en classes des temps de survie. Chaque case du tableau située à la jonction d'une ligne et d'une colonne correspond au nombre de malades

Millions G. R. X_i		Survie Années Y_i		N_i		$\overline{Y - Y_i}$		$\overline{\{Y - Y_i\}^2}$		$N_i \{Y - Y_i\}^2$	
2.25	—	2.75	—	3.25	—	3.75	—	4.25	—	4.75	—
2	(+ 4,8708)	1	(+ 1,3047)	2	(+ 0,3478)	2	—	1	—	8	40,9152
1.5	5	3	—	5	—	3	—	1	—	18	28,6452
2.5	3	—	—	4	—	2	—	1	—	10	0,6840
3.5	1	4	—	1	—	4	—	3	—	13	7,0902
4.5	—	1	—	3	—	4	—	3	—	11	33,2464
5.5	—	—	—	1	—	1	—	2	—	4	29,9976
6.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	13,9764
N_i	11	10	16	16	10	16	10	2	179,5	154,5550	—
$N_i X_i$	24,75	27,5	52	52	42,5	60	42,5	9,5	216,25	216,25	—
$X \cdot X_i$	1,0769	0,5769	0,0769	0,0769	—0,9231	—0,4231	—0,9231	—1,4231	$\frac{\sum (N_i X_i)}{N} =$	$\frac{216,25}{65} =$	3,3269
$(X - X_i)^2$	1,1597	0,3328	0,0059	0,0059	0,8521	0,1790	0,8521	2,0252	$\frac{\sum (N_i X_i^2)}{N} =$	$\frac{31,6145}{65} =$	2,7615
$N_i (X - X_i)^2$	12,7567	3,3280	0,0944	0,0944	8,5210	2,8640	8,5210	4,0504	$\frac{\sum [N_i (X - X_i)^2]}{N} =$	$\frac{31,6145}{65} =$	0,4863

$$\begin{aligned}
 \sigma_X &= 0,6973 & r &= \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \cdot \sigma_Y} = \frac{0,2942}{1,0752} = 0,2735 \\
 \sigma_Y &= 1,5419 & t &= \frac{r}{\frac{\sqrt{1-r^2}}{\sqrt{N-2}}} = \frac{0,2735}{\frac{\sqrt{1-0,0075}}{\sqrt{63}}} = 2,2565 \\
 \sigma_{XY} &= 0,2942 & \sigma_X^2 &= \frac{\sum [N_i (X - X_i)^2]}{N} = \frac{31,6145}{65} = 0,4863 \\
 \sigma_Y^2 &= 2,3777 & \sigma_Y^2 &= \frac{\sum [N_i (Y - Y_i)^2]}{N} = \frac{154,5550}{65} = 2,3777 \\
 \sigma_{XY} &= 19,1203 & \sigma_{XY} &= \frac{\sum [N_i (X - X_i) (Y - Y_i)]}{N} = \frac{19,1203}{65} = 0,2942
 \end{aligned}$$

$\left\{ \begin{array}{l} n = 63 \\ 0,02 < p < 0,05 \end{array} \right.$

ayant eu par exemple une survie comprise entre 2 et 3 ans pour un chiffre initial de globules rouges compris entre 3.500.000 et 4.000.000 (2 malades).

Les colonnes situées à droite et les lignes situées en dessous de la partie principale du tableau correspondent au calcul de la moyenne et de la variance des distributions des temps de survie et des chiffres initiaux de globules rouges. Les calculs sont effectués de la manière indiquée au chapitre II.

Dans chaque case, outre le nombre de malades, on trouve entre parenthèses la valeur du produit des écarts correspondant à cette case. On multiplie cette valeur par le nombre d'observations de la case et en faisant la somme pour toutes les cases, on obtient un résultat qui conduit directement à l'expression de la covariance de l'ensemble des observations.

On dispose alors de tous les éléments pour calculer le coefficient de corrélation.

On trouve : $r = 0,2735.$

Ce résultat a été obtenu à partir de $N = 65$ observations. Notons que ce chiffre est inférieur au nombre total des malades décédés, car dans quelques cas nous ne connaissons pas le chiffre initial des globules rouges, et pour d'autres le malade avait été transfusé.

Le calcul de t donne la valeur

$$t = 2,25,$$

et en se reportant à la table de 5 avec $n = 63$, on trouve

$$P = 0,03.$$

Il y a 3 chances sur 100 pour que la différence entre le coefficient de corrélation trouvé et zéro soit due uniquement au hasard d'échantillonnage. La valeur du taux de probabilité est suffisamment faible pour que l'on puisse conclure à l'existence d'une corrélation et dire que le temps de survie augmente avec le chiffre initial de globules rouges. Ce chiffre a donc une valeur pronostique.

2° Corrélation entre le temps de survie et le chiffre initial de globules blancs.

Le diagramme de points ne nous laisse pressentir aucune corrélation.



Le calcul établi sur 69 observations nous donne :

$$r = 0,0253$$

$$t = 0,2071$$

$$P = 0,83.$$

Il y a 83 chances sur 100 pour que la différence entre la valeur de r et zéro soit due seulement au hasard. Nous pouvons donc conclure à l'**absence de corrélation** entre le temps de survie et le chiffre initial des globules blancs. Ce chiffre n'a donc pas de valeur pronostique.

3° Corrélation entre le temps de survie et l'âge du malade au moment du début de sa leucémie.

Le diagramme de points ne laisse pas pressentir de corrélation. Le calcul établi sur 71 observations nous donne :

$$r = - 0,0170$$

$$t = 1,4337$$

$$0,1 < P < 0,2.$$

Autrement dit, il y a de 10 à 20 chances sur 100 pour que la différence entre la valeur de r et zéro soit le simple fait du hasard. Une telle probabilité doit faire conclure à l'**absence de corrélation** entre le temps de survie et l'âge du malade au début de sa leucémie. Cet âge n'a donc pas de valeur pronostique.

4° Corrélation entre le temps de survie et le pourcentage de formes immatures figurant dans la formule sanguine initiale.

Le calcul fournit les valeurs suivantes :

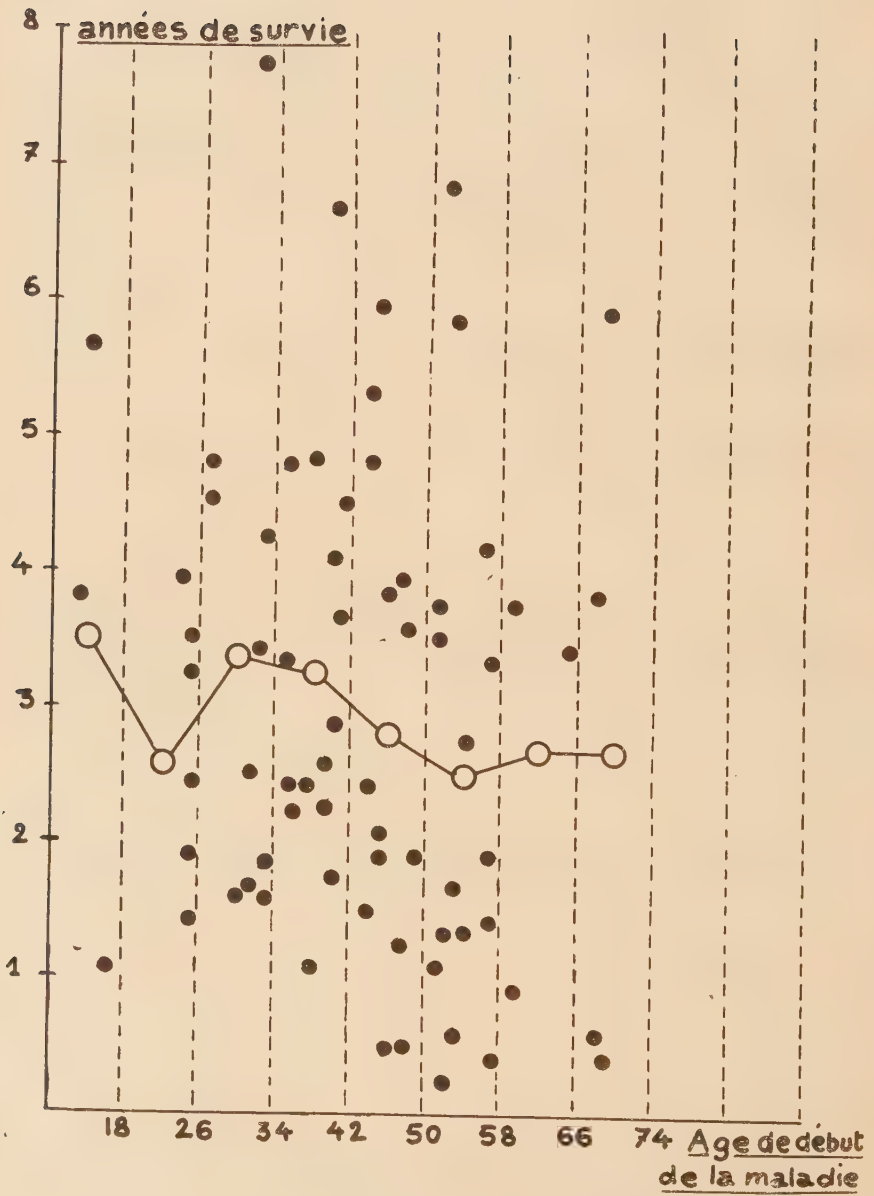
$$r = 0,0232$$

$$t = 0,1783$$

pour $n = 59$,

$$P > 0,8.$$

Cette valeur du taux de probabilité doit faire conclure à l'**absence de corrélation** entre le temps de survie et le nombre de formes immatures figurant dans la formule sanguine initiale.



5° **Corrélation entre le temps de survie et le pourcentage de formes immatures persistant dans la formule sanguine après la première série de rayons X.**

Nous obtenons dans ce cas :

$$r = 0,5201$$

$$t = 3,7298$$

pour $n = 38$

$$P < 0,01.$$

Il existe donc une **corrélation nette** entre le temps de survie et le pourcentage de formes immatures persistant dans la formule sanguine après la première série de rayons X.

On peut remarquer que l'étude de la corrélation entre la durée de survie et le nombre de leucocytes d'une part, la durée de survie et le pourcentage de formes jeunes d'autre part donne des résultats analogues, aussi bien avant qu'après la première série de rayons X. Il semble donc que le pourcentage de formes jeunes soit proportionnel au nombre des leucocytes, le Docteur Revol en a bien l'impression et il serait intéressant d'étudier la corrélation susceptible d'exister entre le chiffre des leucocytes et la formule leucocytaire. Nous avons montré ici que cette formule avait, après irradiation, une valeur pronostique.

6° **Corrélation entre le temps de survie et le nombre de globules blancs persistant dans la formule, après la première série de rayons X.**

Le diagramme de points est très suggestif d'une diminution de la durée de survie lorsqu'augmente le nombre de globules blancs considérés.

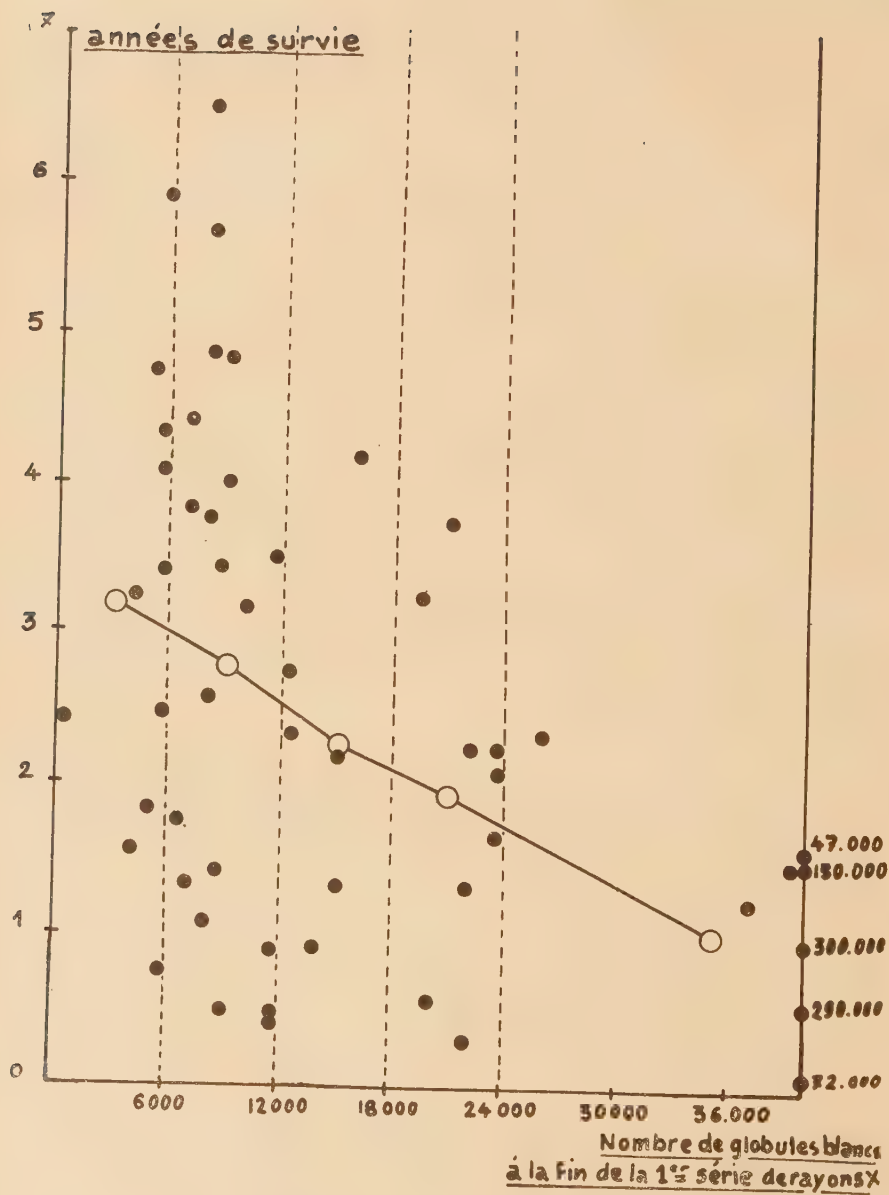
Par le calcul, on aboutit aux résultats suivants :

$$r = - 0,3309$$

$$t = - 2,5043 \quad \text{ici } n = 51$$

$$0,01 < P < 0,02.$$

Il y a donc de 1 à 2 chances sur 100 pour que la différence entre la valeur de r et zéro soit due seulement au hasard. Cette probabilité permet de conclure à l'**existence d'une corrélation** entre la durée de la survie et le nombre de globules blancs figu



rant encore dans la formule après la première série de rayons X. Autrement dit, ce nombre de globules blancs a une réelle valeur pronostique.

7° Corrélation entre le temps de survie et la durée de la rémission ayant suivi la première série de rayons X.

Le diagramme de points est évocateur d'une augmentation du temps de survie dans les cas où la première rémission est prolongée.

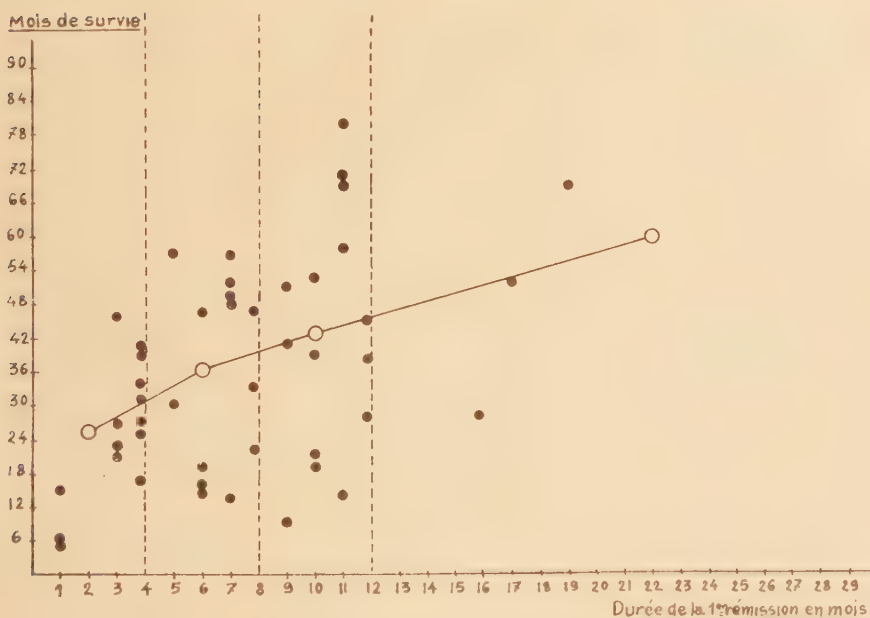
Le calcul statistique précise :

$$r = 0,5728$$

$$t = 4,6352$$

$$\text{ici } n = 44$$

$$P < 0,01.$$



Il y a donc moins d'une chance sur 100 pour que la différence entre la valeur de r et zéro soit le simple fait du hasard. Nous sommes donc en mesure de conclure qu'il existe une **corrélation manifeste** entre le temps de survie et la durée de la première rémission. La longueur de cette dernière est donc un élément du pronostic.

8° Corrélation entre le temps de survie et la durée d'évolution de la maladie avant son diagnostic.

Nous trouvons, en effectuant les calculs :

$$r = 0,1251$$

$$t = 1,0088$$

pour $n = 64$

$$0,30 < P < 0,40.$$

Il n'existe donc **pas de corrélation**, mais il convient de remarquer la part d'arbitraire qui intervient dans cette étude, puisque le début de l'affection ne peut être fixé qu'approximativement.

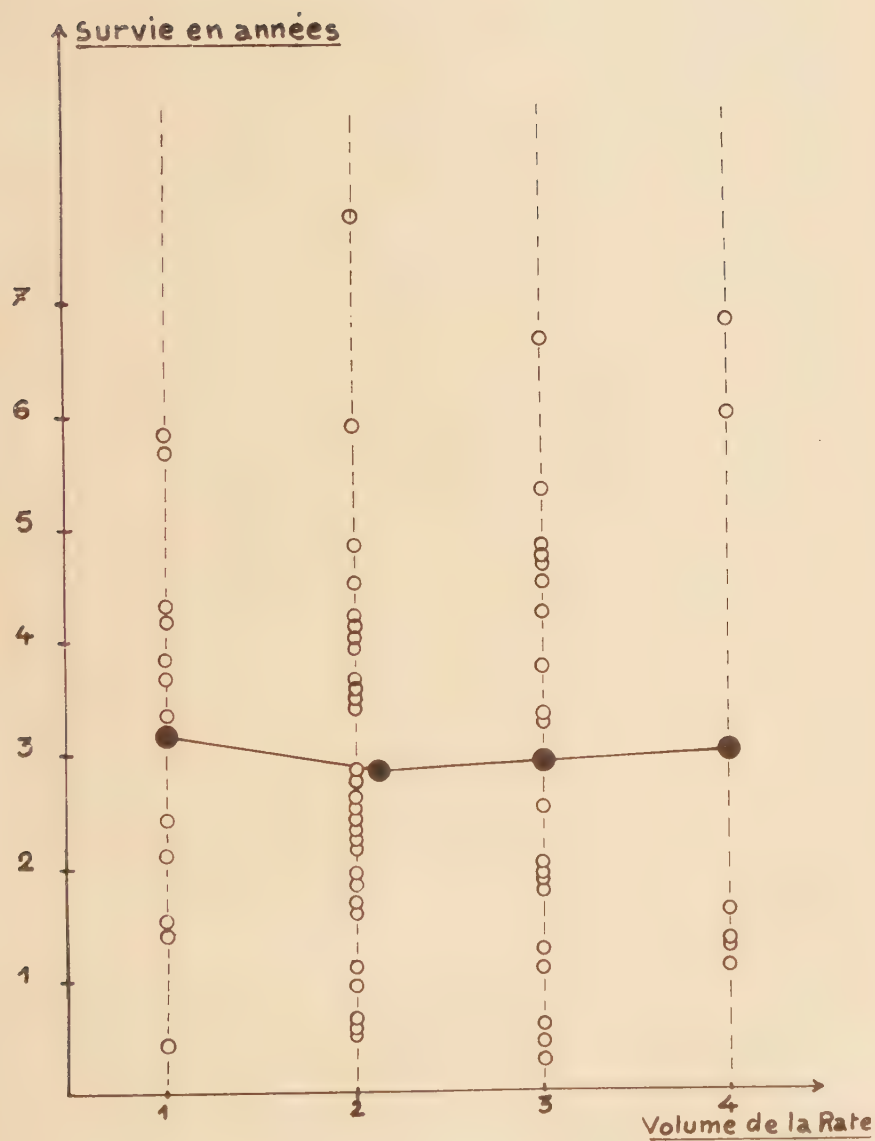
9° Corrélation entre le temps de survie et l'importance de la splénomégalie lors du premier examen.

Dans cet ordre d'idées, les renseignements apportés n'ont pas une rigueur très satisfaisante. En effet, nous avons, dans l'établissement de notre fiche d'enquête, rangé l'hypertrophie de la rate dans l'une des quatre catégories préétablies (rate débordant le rebord costal d'un travers de main, atteignant l'ombilic, dépassant l'ombilic, enfin rate gigantesque), sans tenir compte des dimensions intermédiaires. Cette simplification s'accorde mal avec des calculs qui s'efforcent d'être précis. D'autre part, autre cause d'erreur, on ne peut, par la palpation, apprécier le volume d'une rate d'une manière parfaitement précise, car le clinicien peut seulement évaluer une surface et c'est un abus de langage que de parler du volume de la rate.

Dans notre graphique, les chiffres 1, 2, 3, 4 correspondent aux quatre types d'hypertrophie splénique rapportés ci-dessus.

Vu le caractère particulier de cette étude, nous n'avons pas établi de calculs statistiques.

Le diagramme de points suggère très fortement qu'il n'existe pas de corrélation entre le volume de la rate au début de l'affection et la durée d'évolution de celle-ci. C'est dire que l'importance de la splénomégalie n'a pas de valeur pronostique.



10° Corrélation entre le temps de survie et certains signes cliniques particuliers.

Cette étude est très différente des cas jusque-là envisagés ; en effet, les signes maintenant considérés concernent chacun seulement quelques malades, et nous avons répété à plusieurs reprises depuis le début de ce travail, que le statisticien se devait de réunir un nombre d'observations suffisamment important ayant trait à la même question.

Cependant, les constatations faites dans certaines conditions à propos de cas particuliers, n'en conservent pas moins une réelle valeur, et c'est pourquoi nous rapportons cette étude en faisant remarquer qu'elle est établie sur des bases beaucoup moins générales que nos précédents diagrammes.

Signes cutanés. — Deux de nos malades ont présenté, très précocement, des manifestations cutanées constatées dès le premier examen et toutes deux anatomiquement leucémiques. Les manifestations de ce genre ont mauvaise réputation et sont considérées par beaucoup comme faisant partie des signes annonciateurs de transformation leucoblastique. Les survies de nos malades ont été, en effet, respectivement de **13 et de 29 mois**, et figurent donc parmi les moins élevées de notre série, mais ces deux malades ne sont pas décédés à l'hôpital et font partie de ceux dont nous ne pouvons préciser le mode d'évolution terminale. En tout cas, ces deux seuls exemples que nous avons de manifestations cutanées, donnent l'impression que cette symptomatologie présente un caractère péjoratif. Il serait nécessaire de réunir davantage d'observations du même genre pour remplacer cette impression par une affirmation plus précise, dans un sens ou dans l'autre.

Douleurs osseuses. — Dans 4 % des cas, elles ont été le signe révélateur de l'affection, mais la moyenne de survie de ces 4 malades sensiblement égale à **37 mois**, est de l'ordre de grandeur de la moyenne générale de toutes nos observations. D'autre part, chez 5 autres de nos malades, des douleurs osseuses se sont manifestées au cours de l'évolution de leur maladie (en dehors de la rechute terminale) et la moyenne de survie calculée sur ces 9 malades a été de **39 mois 9**, chiffre légèrement supérieur à la

moyenne groupée des survies évaluée sur l'ensemble de notre série. Si bien que d'après notre expérience, il n'est pas possible d'attribuer aux manifestations osseuses apparues au début ou à la période d'état de la maladie, la valeur d'un pronostic particulièrement défavorable.

Ganglions. — C'est une adénopathie périphérique qui chez une de nos malades, d'ailleurs tuberculeuse, a été le signe révélateur de la maladie. Cette malade n'a bénéficié d'aucune rémission et sa survie a été brève (20 mois).

Dans 18 % des cas, on notait, lors du premier examen, la présence d'adénopathies périphériques, mais il s'agissait de petits ganglions, le plus souvent axillaires ou cervicaux, sans caractère évocateur. Aucune de ces observations ne peut être considérée comme une forme spléno-adénique de leucémie myéloïde (Bocca, Carrière et Huriez) dont la fréquence serait de l'ordre de 4 %. En effet, les ganglions n'ont manifesté aucune tendance évolutive tout au long de l'affection, en dehors de la période terminale de celle-ci. Si l'on fait la moyenne de survie de nos 14 malades porteurs de ganglions lors du premier examen et décédés depuis, on trouve qu'elle est égale à **21 mois**. Elle est donc très inférieure à notre moyenne générale non groupée et une telle constatation faite par le rapprochement de 14 cas apparaît comme particulièrement troublante. Cela d'autant plus, et nous l'avons déjà précisé, que les observations retenues étaient toutes au départ d'indiscutables leucémies myéloïdes et ont été étudiées avec d'autant plus d'attention avant d'être sélectionnées, que précisément des adénopathies étaient constatées.

Hépatomégalie. — Dans 22 % des cas, le foie était hypertrophique initialement : dans 17 % des cas, il dépassait le grill costal de moins de 4 travers de doigt et si dans 5 % des cas, cette hypertrophie dépassait une largeur de main, il convient de préciser que 4 des malades entrant dans ce dernier groupe présentait un éthylisme très important, et le cinquième une cardiopathie avec œdème. En éliminant ces derniers, on trouve que la moyenne de survie des 17 autres a été sensiblement égale à **30 mois**. Elle est donc très peu inférieure à notre moyenne générale et ne permet pas de faire considérer la constatation d'un gros foie au début de la maladie comme un signe de mauvais augure.

Reins. — De nombreux auteurs insistent sur la fréquence de l'albuminurie au cours de la leucémie myéloïde. Personnellement, notre échantillon d'observations ne nous a pas permis d'aboutir à des conclusions analogues sur la fréquence de cette constatation. En effet, 9 de nos malades, au total, ont présenté de l'albuminurie, et encore faut-il tenir compte de facteurs surajoutés : deux d'entre eux étaient des hypertendus et un troisième avait fait dix ans avant le début de sa leucémie, un épisode d'albuminurie après une angine, et n'avait pas fait analyser ses urines depuis. Sur les 6 cas restants, sans doute conviendrait-il de tenir compte d'une possibilité de lésion vasculaire rénale, de défaillance cardiaque, susceptibles de fausser notre pourcentage de cas d'albuminurie attribuables uniquement à la leucémie. Mais ces derniers facteurs doivent intervenir à un moindre degré que dans le cas de la lymphose, compte tenu de l'âge nettement moins avancé de nos malades.

Romagny, sur une étude de 100 cas de leucémie, a rencontré une atteinte rénale clinique dans 25 % des leucémies aiguës, et 11 % des leucémies myéloïdes, mais ne l'a jamais notée au cours de 20 leucémies lymphoïdes. Barney rapporte 51 cas de localisation urologique, 12 dans les myéloblastoses et 39 dans les lymphoblastoses. Ces manifestations seraient plus fréquentes dans les formes aleucémiques.

En tout cas, la moyenne de survie établie entre nos 6 malades ne permet pas d'attribuer une valeur évolutive particulière aux manifestations ci-dessus envisagées.

Infections. — Les infections fréquentes chez le leucémique revêtent un caractère de gravité notable, elles ont été bien étudiées par P.E. Weil, Dock, Schupper. Il est classique de les rendre responsables d'une certaine atténuation des caractères leucémiques du sang, avec parfois diminution importante du volume de la rate. En réalité, tout a été décrit depuis la guérison apparente temporaire (Dock), à l'infection mortelle (Kormoczi). Wintrobe, quant à lui, n'a pas constaté que les infections avaient sur la leucémie myéloïde une répercussion sensible. Aubertin estime qu'une infection légère peut avoir une répercussion momentanément favorable sur les signes hématologiques et qu'une infection grave, par les manifestations intenses et brutales qu'elle entraîne, peut accélérer l'évolution de la maladie.

Nos observations ne nous ont pas renseigné nettement sur la répercussion des complications infectieuses sur le temps de survie. Nous avons l'impression qu'une infection à la période d'état, ne semble pas influencer nettement sur l'évolution, tandis qu'une infection concomitante de la phase terminale (et sans relation de cause à effet avec celle-ci), est responsable d'une mort plus rapide.

Thromboses leucémiques. — Nous avons enregistré seulement dans ce domaine 2 cas de **priapisme**, d'ailleurs révélateurs de l'hémopathie. Certains ont rencontré plus fréquemment cette complication (49 cas rapportés par Georgel); pour Aubertin, elle survient dans les cas de leucocytose élevée (plus de 600.000 dans le cas de Parkes, Weber et même plus d'un million dans le cas de Theobald), et nos deux observations sont confirmatives de ces faits, puisque l'un de nos malades présentait 450.000 leucocytes et l'autre 310.000. Du point de vue signification évolutive, nous pouvons seulement préciser que la survie d'un de nos malades a été assez courte (29 mois). Quant à la survie de l'autre malade, elle n'est pas encore connue.

Hémorragies. — Nous avons déjà vu que pour 8 de nos malades, une manifestation hémorragique a été le signe révélateur de la leucémie; P. Chevalier trouve une proportion plus importante puisqu'il rapporte 29 % d'hémorragies révélatrices sur une statistique portant sur 138 cas. Notons que nous n'avons pas constaté la persistance des hémorragies au cours de la période d'état, sauf chez l'un de nos malades. Quant aux hémorragies terminales, nous y reviendrons plus loin.

Du point de vue facteur pronostic, la survie de nos 8 malades, dont l'affection a débuté par des manifestations hémorragiques, a été de **29 mois**. Quoique assez brève, elle n'est inférieure que de 5 mois à la moyenne d'ensemble, et cette différence ne nous permet pas d'accorder à cette symptomatologie une valeur pronostique nette.

En ce qui concerne les hémorragies **rétiniennes**, elles figuraient dans le tableau initial de la maladie chez 2 de nos malades. Borgeson et Wagener, dans leur statistique portant sur 72 cas, ont dénombré 8 cas d'hémorragies rétiniennes pures, 10 de rétinite leucémique vraie, et 8 de rétinite du type anémique, tandis que

le fond d'œil était normal seulement dans 9 cas. Pour eux, les lésions rétinienne ont une valeur pronostique.

Certes, 90 % de nos malades ont présenté des altérations du fond d'œil, mais nous reconnaissons n'avoir pas sérieusement les modalités d'atteinte de celui-ci, pour nous permettre d'en parler davantage. Nous sommes persuadé cependant qu'il y a sur ce point un travail de spécialiste, intéressant à faire, notamment, nous semble-t-il, sur la valeur diagnostique des altérations du fond d'œil au début.

ÉVOLUTION TERMINALE

Bien que les renseignements que nous allons fournir maintenant ne se rattachent pas directement à l'étude des corrélations du temps de survie à laquelle ce chapitre est principalement consacré, nous allons malgré tout préciser quel a été le terme de ces survies, autrement dit, le mode de décès de nos malades.

Mais, un certain nombre de nos malades ont été emmenés de l'hôpital par leur famille dès que celle-ci a été avertie du caractère vraisemblablement terminal de la nouvelle rechute. Pour ceux-ci, l'étiquette exacte de leur mode de décès n'a pas pu, malgré notre enquête, toujours être précisée, et il en est de même pour la plupart de ceux qui ne sont pas venus à l'hôpital, lors de cette phase terminale. Aussi, nous sommes en mesure de préciser seulement le mode de décès de 44 de nos malades sur 71 :

— Transformation aiguë : 19 avec leur cortège d'hémorragies, de température et d'adénopathie.

— Hémorragies : 4, dont une hémorragie cérébrale, une hémorragie méningée et 2 hémorragies nasales et digestives.

— Anémie et cachexie }
— Anémie fébrile } 14.

— Anémie avec aplasie médullaire : 3.

- Causes surajoutées : l crise d'angor,
l défaillance cardiaque,
l pneumonie.
- l infarctus splénique, très probable, mais non vérifié.

La transformation aiguë est donc fréquente (Klienberger, Aubertin et Gaillard) puisque nous en constatons 19 cas sur 44 décès précisés alors que Rendu en a trouvé seulement 5 cas sur 46 dans son travail sur la leucémie lymphoïde.

Nous reviendrons, à propos du traitement radiothérapique, sur les circonstances de certains des modes de décès énumérés.

CHAPITRE VI

LE TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE APPRÉCIATION STATISTIQUE DE SON EFFICACITÉ

Deux méthodes radiothérapiques actuellement bien définies sont utilisées dans le traitement de la leucémie myéloïde. Nous allons tout d'abord rappeler les modes d'utilisation de chacune d'entre elles avant d'aborder le traitement particulier de nos propres malades.

LA ROENTGENTHÉRAPIE LOCALE.

A été la plus employée dans l'ensemble de la littérature. C'est en tout cas la méthode la plus anciennement connue. Instaurée tout d'abord aux Etats-Unis en 1902 par Pusey, puis l'année suivante par Senn, elle fut vulgarisée en France par Aubertin, par Beaujard dans sa thèse (1905), par Belot sous l'impulsion de Bécclère, et pratiquée également par Helber et Linser. Wintrobe, Krebs et Bichet, Marquès et Bétoulières en sont également partisans sous son mode d'irradiation locale splénique.

L'irradiation splénique est, en effet, le type d'irradiation locale le plus habituellement employé. Il se pratique lui-même suivant plusieurs techniques :

— **Technique des petits champs** ou irradiation en damiers. On divise en un certain nombre de champs l'aire de projection cutanée de la rate, et on pratique l'irradiation successive de chaque champ, la dose par séance et le rythme de celles-ci dépendent de la grandeur du champ. La dose totale par champ varie en moyenne de 800 à 1.000 r. La fréquence des séances est variable, suivant la tolérance et la réponse hématologique, mais elle est en moyenne d'une séance tous les deux jours, à deux séances hebdomadaires. Le voltage utilisé peut varier de 120 à 200 kilov. avec une filtration de 0,5 à 1 mm de cuivre. P. Marquès préconise la radiothérapie pénétrante, l'irradiation splénique étant plus homogène, en tout cas, il insiste sur la nécessité de ménager la peau et d'employer une filtration suffisante afin d'arrêter la composante molle du faisceau ; pour lui, 0,5 mm de cuivre, plus 2 mm d'aluminium représente un minimum. Belot est un des adeptes de cette irradiation en damiers qu'il pratique, quant à lui, avec une radiation semi-pénétrante.

— **Technique des grands champs.** On utilise dans ce cas un champ splénique antérieur, un champ postérieur, et parfois un troisième champ latéral. La dimension des champs est fixée par l'aire de projection splénique et les champs sont redessinés au fur et à mesure de la régression de l'organe. La distance anticathode-peau doit être égale au moins à deux fois la plus grande dimension du champ. Chaque champ recevra, par semaine, une dose variant de 150 à 300 r inversement proportionnelle à la dimension du champ, la dose totale étant par champ de 800 à 1.200 r.

D'une manière générale on peut dire que le champ antérieur est le plus efficace et que le champ latéral du fait d'une irradiation viscérale importante est celui qui prédispose le plus au « mal des rayons ». Le champ postérieur, à l'opposé, est celui qui occasionne le moins d'incident de ce genre, mais il a contre lui le désavantage d'une efficacité moindre.

L'irradiation locale des os est pratiquée sur le sternum et sur les épiphyses des os longs, la dose maximum par champ est de 300 r par semaine et de 800 r au total. Contamin irradiait de préférence les os présentant des manifestations douloureuses nettes à la percussion. Stengat et Pancoast obtinrent des améliorations nettes en irradiant divers secteurs de la moelle osseuse. Mais

les améliorations sont d'autant plus importantes que les secteurs irradiés sont plus étendus, donc que l'irradiation se rapproche davantage de l'irradiation totale.

ROENTGENTHÉRAPIE TOTALE.

C'est Dessauer qui l'utilisa pour la première fois en 1907. Elle a été appliquée aux leucémies par Teschendorff en 1925, Heublein l'a vulgarisée aux Etats-Unis en 1931, Devois publie le premier cas français traité de cette manière en 1931. La méthode devient classique à la suite des rapports de Marchal et Mallet, de Cottenot et Sluys en 1935. Osgood est partisan de cette méthode. D'après Marquès et Bétoulières, on utilise une distance anticathode-peau double de la taille du sujet, soit 3 m. 60 pour un sujet de 1 m. 80. Mais le débit est assez faible puisque l'énergie du flux varie en fonction inverse du carré de la distance. C'est pourquoi, Dessauer utilise 4 ampoules centrées sur le malade et fonctionnant alternativement deux par deux. Palmieri, de Bologne, irradie son malade avec deux ampoules distantes de celui-ci de 3 m. 60 et situées l'une à l'étage supérieur, l'autre à l'étage inférieur. Marquès et Bétoulières ont utilisé pendant longtemps un dispositif à deux ampoules situées du même côté du sujet et donnant par recouvrement des champs une dose homogène avec un débit 9 fois supérieur à celui d'une seule ampoule.

Mais l'expérience pratiquée sur les chiens, confirmée par le traitement des malades ensuite, montre que de tels dispositifs ne sont pas justifiés, puisque l'irradiation au cours de la même séance, et successivement des deux moitiés du corps, avec distance anticathode-peau égale à la taille du sujet, donne les mêmes résultats. Les doses utilisées sont de 10 à 25 r. Marquès et Bétoulières précisent qu'ayant essayé des doses de 50 r. ils les ont vite abandonnées. La dose totale indiquée par l'évolution de la formule sanguine est, pour ces auteurs, voisine de 250 r.

Notons qu'il est capital de se souvenir que le r représente une dose en fonction de l'unité de volume et que par conséquent, l'énergie absorbée par l'organisme entier est considérable dans les cas de téléradiothérapie (et très supérieure à celle absorbée

du fait de la radiothérapie locale) malgré que les doses utilisées paraissent à première vue être faibles.

On utilise actuellement très volontiers de préférence à la télé-roentgenthérapie totale une **irradiation limitée au tronc** qui a l'avantage de nécessiter seulement une distance de 2 mètres, et de permettre de doubler les doses par séance tout en respectant des secteurs de moelle. L'expérience a montré que ce mode d'irradiation était suffisant.

De nombreux hématologistes et radiothérapeutes sont restés fidèles à la radiothérapie locale. La plupart utilisent les techniques ci-dessus décrites.

En général, **la technique des grands champs redessinés au fur et à mesure de la régression splénique est la plus employée** avec cette réserve que le champ splénique latéral n'est pas utilisé d'emblée en raison de la part de responsabilité qu'on lui attribue dans le « mal des rayons ». On fait appel à lui seulement si les doses que les portes d'entrée antérieure et postérieure ont permis d'administrer ne sont pas suffisantes. Le rythme des séances, c'est-à-dire l'étalement de la dose est conditionné par les réponses cliniques et hématologiques enregistrées. Il est sage de pratiquer une numération après la deuxième ou la troisième séance car déjà l'on peut se faire en général une idée de la sensibilité personnelle du sujet aux rayons X et suivant les cas augmenter les doses par séance ou au contraire diminuer le rythme ou l'importance de celles-ci. Il convient par ailleurs de renouveler les examens dès que la leucocytose se rapproche de la normale et d'interrompre l'irradiation alors que le chiffre leucocytaire est encore supérieur à cette normale en tenant compte ainsi de l'effet retardé des rayons X.

Mais il faut bien se dire qu'un traitement radiothérapique ne saurait être appliqué systématiquement selon un plan préparé à l'avance, il s'agit, au contraire, de l'adapter de proche en proche suivant les résultats déjà acquis. Sa surveillance est une question de bon sens et si par exemple on peut être amené à demander une numération globulaire après chaque séance de 75 r dans le cas d'un malade fragile et très anémique, on peut, à l'opposé, se contenter d'une numération toutes les trois ou quatre séances de 200 r chacune s'il n'y a aucune raison particulière de prudence. D'une manière générale, le contrôle hématologique doit être par-

ticulièrement rigoureux au début et à la fin d'une série radiothérapique car dans le premier cas il renseigne sur la sensibilité du malade et dans le second il peut éviter de dépasser en voulant trop bien faire le but poursuivi.

Certains auteurs ont une façon particulière de conduire le traitement : le Danois Krebs et Bichel utilisent sur la rate des doses de 25 r jusqu'à ce que la leucocytose soit amenée à un chiffre égal au tiers du chiffre initial. C'est, de même, cette valeur du tiers du chiffre initial qui est prise comme critère par Popp et Watkind, de la Mayo Clinic. Desjardin cherche, par une première série d'irradiation, à ramener le chiffre des globules blancs à 50.000. Une deuxième série d'irradiation, lors de la récurrence, ramène le chiffre à 25.000, et à la troisième série, il cherche à atteindre un chiffre de 10.000 globules blancs. D'autres thérapeutes, après avoir utilisé la roentgenthérapie totale, ont été ramenés à la roentgenthérapie locale par des essais malheureux ; c'est ainsi que Mallet, qui en 1932, faisait de la totale, le traitement de choix (thèse de Pulsford), est, dès 1938, beaucoup moins optimiste (Marcnal, Mallet et Belin). En bloc **la grande majorité des radiothérapeutes français préfèrent actuellement les irradiations locales, tout au moins comme traitement d'attaque, tandis qu'un certain nombre d'auteurs américains (Dowdy, Low-Beer) sont plus favorables à la radiothérapie totale.**

En tout cas, le traitement d'une leucémie myéloïde par radiothérapie totale demande, comme le rapportent Marquès et Bétoulières, **une surveillance hématologique beaucoup plus rigoureuse** que l'irradiation splénique et il faut savoir que la diminution des leucocytes continue après l'arrêt du traitement pendant encore une dizaine de jours. Il est prudent de ne pas essayer de descendre au-dessous de 10.000 globules blancs, et par conséquent, d'arrêter plus tôt les radiations. Ajoutons que chez la femme, la radiothérapie totale amène généralement la **castration**.

Marquès et Bétoulières préfèrent, nous l'avons dit, la radiothérapie splénique et considèrent la radiothérapie totale comme une arme de réserve à laquelle on peut faire appel lorsque le malade est devenu réfractaire à la première méthode. Pour eux, cette roentgenthérapie totale permet parfois d'obtenir **la disparition d'une radio-résistance** à l'action localisée sur la rate.

D'ailleurs, le problème le plus débattu reste beaucoup moins le type d'irradiation à utiliser que l'attitude à adopter après la réduction par les rayons d'une poussée leucémique. Autrement dit, **faut-il attendre la rechute ou au contraire chercher à l'éviter par un traitement d'entretien** régulièrement administré? Certains, avec Osgood, sont en faveur du traitement continu d'entretien, de même, disent-ils avec cet auteur, qu'on n'attend pas la défaillance cardiaque pour reprendre un traitement digitalique, de même il n'y a pas de raison d'attendre la rechute d'un leucémique pour reprendre la radiothérapie. Mais, à l'opposé, la plupart des auteurs, dans la crainte de précipiter la venue de la radio-résistance, préfèrent attendre la rechute confirmée. Et même si l'on admet que la rechute doit être attendue pour administrer une nouvelle dose de rayons X, tout le monde n'est pas d'accord pour fixer le moment précis où l'on puisse parler de rechute : certains, avec Naegeli, préconisent de considérer essentiellement l'état général du malade, Marquès et Bétoulières reprennent quant à eux le traitement, dès que le chiffre des leucocytes atteint 30.000.

LES MÉTHODES DE TRAITEMENT UTILISÉES POUR LES MALADES DE NOTRE STATISTIQUE

(malades de Lyon, Dr Papillon
malades de Saint-Etienne, Dr Picot)

Notre statistique personnelle ne nous permet pas d'avoir un avis très net sur la valeur de la radiothérapie totale. En effet, pour 6 de nos malades seulement, cette méthode a été utilisée comme traitement d'attaque, mais le plus souvent quelques séances de radiothérapie splénique complémentaire ont été pratiquées pour parachever le résultat, et si les malades ont ainsi sans doute bénéficié plus pleinement de l'action des rayons X, la tâche de l'observateur chargé de faire la part des choses en a été ainsi rendue d'autant plus ingrate.

En fait, **la plus grande partie de nos malades a été traitée par radiothérapie splénique** avec technique des grands champs lors

de la première série de rayons X qui leur fut administrée, avec **reprise du traitement lors de la rechute confirmée** (pour laquelle on tenait compte, en général, d'un chiffre de 30.000 globules blancs associé à une aggravation de la formule et de l'état général).

Lors de la première irradiation splénique : 4 malades ont été irradiés, suivant un seul champ, 15 autres ont été irradiés suivant 2 champs avec, dans 95 % de ces cas-là, un champ antérieur et un champ postérieur. Tous les autres, suivant 3 champs, un antérieur, un postérieur, un latéral. Le champ splénique antérieur a reçu, par malade, une moyenne de 1.200 r, le champ postérieur une moyenne de 900 r, le champ latéral de 800 r. Bien que le nombre de r fournis par champ ait seul une signification précise (il faudrait d'ailleurs préciser exactement la dimension du champ), nous avons fait la moyenne des doses administrées, lors de la première série de rayons X sur l'ensemble des champs spléniques. On trouve que nos malades ont reçu chacun une moyenne de **2.500 r sur la rate**. Nos chiffres sont donc sensiblement de l'ordre de grandeur de ceux avancés par Marquès et Bétoulières dans leurs rapports et il en est de même, en ce qui concerne la pénétration et la filtration du faisceau. Ajoutons que la moyenne des doses par champ et par séance a été de 180 r en général, la sensibilité du malade ayant été appréciée avec 100 ou 150 r pendant quelques séances, puis suivant la réponse hématologique et clinique, les doses étaient ou non augmentées.

En fait, les renseignements que nous venons d'apporter concernant, nous l'avons dit, une moyenne, et nous avons précédemment trop insisté sur les facteurs susceptibles de fausser l'établissement d'une moyenne arithmétique pour attribuer à celle que nous avons établie ici une trop grande signification. En effet, si 600 r ont suffi chez un malade (à raison de 100 r par champ et par séance) à normaliser absolument numération et formule sanguine, nous avons, à l'opposé, administré à un autre malade 6.000 r à raison de 400 r par champ à chaque séance, doses qui, malgré leur importance, ont abouti à une amélioration insuffisante (ces deux exemples représentent les chiffres extrêmes des doses de rayons X utilisées lors de la première série de radiothérapie).

Ajoutons pour compléter le dépouillement du traitement initial de nos malades, que, dans un cas, un malade a reçu, en plus de

l'irradiation splénique habituelle 700 r sur le foie, et deux autres, 700 r sur des ganglions.

Nous avons déjà précisé que les doses ci-dessus concernaient la première série de rayons X administrées à nos malades, mais nous ne signalerons pas les doses utilisées, lors de la deuxième série, c'est-à-dire celle faisant suite à la première rechute. En effet, nous avons remarqué, qu'assez souvent, ces doses étaient moins importantes que celles initialement utilisées. Ce serait une erreur d'en conclure que la première rechute est plus sensible à l'activité des rayons X, que la première poussée de la maladie, car on s'est souvent contenté, lors de ce second traitement, d'un résultat hématologique et clinique moins satisfaisant que celui obtenu après la première série de rayons X. Le plus souvent, les doses utilisées étaient moins importantes, du fait de la moins bonne tolérance du malade à une nouvelle dose de rayons. Il serait donc dangereux de comparer entre elles des doses n'ayant pas abouti à un résultat identique.

Nous pouvons conclure de l'étude du mode de traitement de nos malades, tout au moins lors de la première série de rayons X, que, somme toute, nous sommes restés très classiques, si bien que les constatations ultérieures que nous pourrons faire concerneront assez fidèlement l'efficacité du traitement radiothérapique habituel de la leucémie myéloïde et non un mode de traitement particulier.

APPRÉCIATION STATISTIQUE DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

Difficultés du problème

Pour apprécier l'efficacité du traitement, il n'est pas possible, dans cette maladie toujours mortelle, d'utiliser le pourcentage de survies au bout d'un laps de temps déterminé, comme cela se fait dans les autres formes de cancer.

De plus, souvent, plusieurs médecins ont traité successivement le même malade, chacun suivant sa propre thérapeutique, de sorte qu'il est difficile d'attribuer à l'un ou à l'autre des différents modes de traitement une action particulière. Il est même très fréquent que le même médecin change de thérapeutique ou encore associe plusieurs thérapeutiques entre elles. Cette attitude étant d'ailleurs la règle générale dans tous les cas de maladies incurables, c'est-à-dire dans tous les cas où aucune thérapeutique ne s'est révélée être d'une efficacité suffisante. Si bien qu'il est rare de rencontrer des statistiques comme celle d'Osgood pour la télé ou celle de Lawrence pour le radiophosphore (dont nous reparlerons) concernant les résultats d'un mode de traitement unique appliqué systématiquement chez tous les malades avec persévérance et continuité tout au long de l'évolution de leur leucémie. Il est bien évident que, seule, cette dernière méthode permet de se faire une idée précise des avantages et des inconvénients d'un mode de traitement dont on s'est fixé l'étude.

Le thérapeute cherche, en général, quelle est à chaque instant, dans l'intérêt de son malade, la nature de la thérapeutique à appliquer, et souvent il modifie un mode de traitement, en tenant compte de simples mais humaines considérations psychologiques, toute nouvelle thérapeutique redonnant toujours un peu d'espoir au malade, souvent découragé. Mais il n'en reste pas moins que tous les rapports des statisticiens, que nous avons pu compulsier, reflètent l'opinion que la politique la plus payante sous l'angle de l'appréciation de l'efficacité d'un traitement est celle de l'appli-

cation de celui-ci, pendant un temps suffisamment long, quitte à comparer ensuite avec fruit à ces renseignements de base des résultats statistiques d'efficacité concernant des associations thérapeutiques. De plus, si un thérapeute, constatant l'efficacité insuffisante d'un traitement déterminé, a l'intention de changer la nature de celui-ci, il est souhaitable qu'il attende assez longtemps après l'arrêt du premier, avant d'entreprendre le second. Sans, cette précaution, une amélioration obtenue à la suite de ce changement ne saurait, sans imprudence, être mise sur le compte de la nouvelle thérapeutique, une action à retardement de la première pouvant tout aussi bien revendiquer la plus grande part du succès.

Ces considérations étant faites, quelles sont les questions que l'on est en droit de se poser, dans le domaine du traitement radiothérapique de la leucémie myéloïde ?

Tout d'abord, le traitement est-il utile ?

Il convient de définir dans quelle mesure un traitement peut être considéré comme utile. Dans le cas particulier, **il peut être considéré comme efficace :**

- soit s'il **prolonge le temps de survie** totale du malade.
- soit s'il **améliore l'état général** de celui-ci au cours d'une survie, dont il n'est cependant pas capable d'augmenter la durée.

1° **Le traitement prolonge-t-il la survie ?** Pour répondre à cette question, il faudrait pouvoir comparer un certain nombre de statistiques concernant des malades traités et des malades non traités, sous l'angle de la durée d'évolution de leur leucémie. Or, les statistiques dont on dispose sont disproportionnées, car en regard des statistiques que nous avons consultées, réunissant plus de 1.000 cas de leucémies myéloïdes, normalement traitées, nous trouvons seulement dans la littérature quelques publications concernant des observations de malades n'ayant pas subi de thérapeutique. Minoï, en 1923, parvient cependant à opposer la durée de survie de 52 malades non traités à celle de 68 autres, pour lesquels le traitement habituel avait été appliqué. Il trouve pour ses malades traités une évolution de 3,5 années et pour les 52 autres,

une évolution de 3,04 années, soit donc une moyenne de survie supérieure de 0,46 année à l'avantage des malades traités. Mais cet auteur fait remarquer que les cas de leucémie myéloïde dont le début a été le plus insidieux concernent tous des malades traités. Or, pour lui, les formes les moins bruyantes au début sont celles qui permettent la plus longue survie. Il conclut de ces constatations que si l'on avait laissé suivre à ces formes leur évolution spontanée, elles auraient fait bénéficier le groupe des malades n'ayant pas suivi de thérapeutique, d'une survie plus importante, alors qu'elles ont, au contraire, augmenté la moyenne générale de l'autre groupe. Aussi, Minot en vient-il à conclure que, somme toute, l'évolution spontanée de la maladie est très peu inférieure à celle de l'évolution après traitement. Etudiant la chose de plus près, il précise que si les rayons X augmentent de quelques mois la survie, c'est seulement dans les cas où ils ont été utilisés dans le traitement de formes naturellement peu évolutives et le plus spontanément chroniques. Giffin conclut à l'inefficacité absolue du traitement, mais il se base pour se forger cette opinion sur une statistique de 15 cas, et il n'est pas possible d'en tirer des conclusions d'ordre général. Mais à l'opposé, la grande majorité des auteurs pensent que **le traitement a une action favorable dans le domaine de la prolongation de survie**, et si cette opinion, qui est également la nôtre, est des plus probable, disons encore une fois que le nombre d'observations concernant seulement les survies spontanées n'est pas assez élevé pour permettre une appréciation statistique valable, et n'est pas suffisant pour établir une comparaison de moyenne. De plus, dans l'état actuel des choses, il est, pour les mêmes raisons, difficile de comparer l'efficacité d'une thérapeutique à la lumière de la durée de survie qui lui correspond, car, exceptionnelles sont aussi les statistiques concernant un seul mode de traitement, mise à part la radiothérapie splénique, le plus souvent utilisée isolément.

2° Le traitement améliore-t-il les conditions de vie du malade ?

Le meilleur moyen d'apprécier la valeur de l'état général est de préciser l'activité du malade tout au long de son évolution. Il faudrait pouvoir connaître, par exemple, pendant combien de temps celui-ci a pu exercer sa profession, quelle a été la durée totale de son séjour à l'hôpital et le nombre de jours pendant

lesquels il a été confiné au lit. Malheureusement, l'on ne s'efforce pas encore suffisamment, au cours de l'interrogatoire, d'obtenir des précisions sur ces différents points. Il est de règle dans les observations de dire que le malade rentre dans le service avec un état général plus ou moins bon ou plus ou moins mauvais, mais on ne précise jamais pendant combien de temps, telle ménagère a pu faire son ménage, ou tel ouvrier tenir son poste. Ce mode d'interrogatoire serait pourtant le meilleur pour permettre d'apprécier l'efficacité d'un traitement indépendamment de l'étude de la distribution des temps de survie. Nous reconnaissons n'être pas en mesure, d'après notre propre statistique, de fournir des renseignements précis sur le degré d'activité de nos malades.

Il n'en reste pas moins que le **retentissement heureux du traitement sur l'état général est suffisamment spectaculaire, pour que tous les auteurs s'accordent à reconnaître, dans ce domaine, l'efficacité de la thérapeutique par les radiations.** Minot précise que ses 68 malades irradiés ont bénéficié d'un bon état général pendant un laps de temps 30 % supérieur à celui pendant lequel ses malades non traités ont présenté seulement un assez bon état général. Aucun de ces derniers n'a présenté véritablement un bon état général à un moment quelconque de sa maladie. Au contraire, 50 % des autres étaient en parfaite santé apparente quelque temps après la fin de la première série de rayons X qu'ils subirent. Osgood estime que pendant 85 % du temps de survie calculé à partir du début du traitement, ses malades ont eu une activité absolument normale, et chacun d'eux n'a séjourné en moyenne que seulement 9 jours par an à l'hôpital. Mais il semble qu'Osgood ait groupé dans une même statistique les survies de ses malades traités par téléradiothérapie et par radiophosphore. Dans ces conditions les chiffres avancés par cet auteur ne sont pas en contradiction avec l'opinion générale mais ils seraient considérés comme trop optimistes s'ils correspondaient aux seuls résultats obtenus par la téléroentgenthérapie, administrée exclusivement.

Personnellement, nous trouvons, pour nos malades, **une durée moyenne d'hospitalisation totale de 2 mois et 7 jours**, chiffre certainement minimum, nombre d'entre eux ayant été hospitalisés avant ou après le séjour que nous connaissons, dans un autre hôpital ou en clinique. Nous avons établi, par ailleurs, **la durée de**

rémission, dont nos malades ont bénéficié après traitement, et nous avons trouvé, entre la réduction de la première poussée leucémique par la radiothérapie et l'apparition de la première rechute, un intervalle moyen de rémission de **7,5 mois**, dont une rémission de 28 mois. Pour nos malades hommes, la durée moyenne de cette première rémission a été de 7,17 mois, et pour nos malades femmes, cette même durée a été de 7,8 mois. Une moyenne analogue a été pratiquée concernant la rémission ayant succédé à la deuxième série de rayons X, le chiffre moyen de cette durée n'est plus ici que de **5,8 mois** avec un maximum de 30 mois (concernant d'ailleurs le même malade dont la rémission première avait été de 28 mois), et un chiffre minimum de 3 jours. Précisons pour ce dernier cas que la réduction de la rechute avait été très relative, car après 700 r de radiothérapie splénique, on avait dû interrompre avec un chiffre leucocytaire à 6.000 et une formule contenant encore 17 % d'éléments jeunes dont 4 myéloblastes. Quant à la durée de la troisième rémission, c'est-à-dire celle ayant succédé à la cure de la deuxième rechute, donc au troisième traitement radiothérapique, elle a été en moyenne de **3,9 mois**. Ces chiffres sont suffisamment explicites pour montrer, d'une part que le traitement est utile, mais que d'autre part l'efficacité de la thérapeutique étudiée diminue progressivement. En tout cas, si les rémissions ont permis à nos malades (en considérant seulement les trois premières, mais il y en a souvent eu 5 ou 6) de vivre ainsi près de 18 mois dans de bonnes conditions, les rémissions, dans le cas des leucémies myéloïdes non traitées, sont exceptionnelles. Minot en a constaté dans 7,7 % de ses malades entrant dans ce dernier groupe, mais elles n'ont jamais été totales, et toujours très brèves.

En somme, si l'on peut discuter sur l'intérêt du traitement à la seule lumière de la prolongation de la durée de survie, **la constatation des rémissions et l'importance de celles-ci suffisent à rendre non justifiable une politique d'abstention thérapeutique.**

Ces considérations étant faites, nous allons étudier de façon plus détaillée l'action des rayons X sur différents facteurs hématologiques et cliniques.

ACTION DES RAYONS X SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG ET SUR CERTAINS FACTEURS CLINIQUES

Généralités.

Dès les premières tentatives de radiothérapie on a constaté qu'une irradiation limitée à la rate avait un retentissement d'ordre général et par exemple l'amélioration de la moelle sternale succède à cette radiothérapie splénique pourtant faite à distance. Comme l'a déjà signalé Beaujard dans sa thèse (1905) après les travaux de Metchnikoff l'on peut admettre, pour expliquer ces faits, que le sang circulant transporte des leucolysines susceptibles de permettre à une administration localisée de rayons X d'avoir un retentissement sur l'ensemble de l'organisme.

D'après les expériences faites sur le chien par Ducuing, Bugnard et Miletzky il ne semble pas que les radiations exercent une action directement sur le sang circulant dont le rôle se bornerait à véhiculer les leucolysines dont nous venons de parler. D'autre part, si l'irradiation splénique est suffisante pour obtenir la réduction d'une poussée leucémique elle n'est pas nécessaire, car la splénectomie ou la protection splénique ne diminuent pas l'efficacité d'une irradiation totale de l'organisme.

Si les rayons X représentent une arme efficace, cette efficacité limite précisément leur usage. Nous envisagerons plus loin les incidents et les accidents susceptibles de se produire au cours du traitement d'un leucémique mais nous allons rapporter maintenant des faits expérimentaux qui donnent une idée de la limite de tolérance d'un organisme aux rayons X. Marquès et Bétoulières et avec eux de nombreux expérimentateurs ont constaté qu'une dose de 500 r de radiothérapie totale, administrée en une dose unique chez le chien, entraînait l'apparition d'un syndrome hémogénique mortel. Ce syndrome a été également remarqué par les observateurs des victimes japonaises des radiations dues à la

détonation d'une bombe atomique. Les travaux des divers membres du Manhattan Project (Allen, Bryan, Failler, Retkers, etc...) ont confirmé ces conséquences homogéniques d'une irradiation téléroentgenthérapique trop importante. D'après Allen, les phénomènes observés seraient expliqués non par une réduction des thrombocytes mais par une libération d'héparine, hypothèse susceptible d'avoir, si elle est confirmée, un retentissement important sur le traitement des accidents hémorragiques post-radiothérapiques.

Ajoutons enfin qu'une dose de rayons X doit être d'autant plus importante pour obtenir un effet donné, qu'elle est administrée d'une manière plus étalée, du fait de phénomènes de restauration cellulaire et tissulaire dans l'intervalle des séances.

Action des rayons X sur les globules rouges.

En faisant la moyenne des numérations initiales de 90 de nos malades (les autres ayant été transfusés ne sont pas pris en considération), c'est-à-dire de celles qui ont précédé la première série de rayons X, nous avons trouvé le chiffre de 3.270.000 avec 1.240.000 comme chiffre le plus bas et 5.040.000 comme chiffre le plus élevé.

Vers le troisième ou le quatrième jour après la fin du premier traitement radiothérapique, nous avons enregistré :

— Dans 47 cas, une augmentation du nombre des globules rouges avec une augmentation moyenne de 720.000 globules rouges par malade, l'augmentation la plus discrète ayant été de 10.000 et la plus importante de 2.500.000.

— Dans 23 cas, un certain degré d'anémie secondaire à l'irradiation et en calculant la diminution moyenne du nombre de globules rouges de ce groupe, on trouve une baisse de 480.000, la chute globulaire la plus légère étant de 100.000 et la plus importante de 1.300.000. Il est intéressant de constater qu'il n'y a pas entre la moyenne des doses reçues par les malades ayant présenté une anémie secondaire et la moyenne des doses reçues par les malades dont le nombre de globules rouges a, au contraire, augmenté après le traitement, une différence significative.

— Dans 20 cas enfin, il n'y a pas eu pratiquement de modification du taux des hématies après roentgenthérapie, les variations de l'ordre de 50.000 globules rouges, dans un sens ou dans l'autre, ayant été considérées comme nulles.

Nous avons remarqué que, si, dans l'ensemble, les petites doses de rayons X ont été excitatrices du point de vue des globules rouges, dans le domaine des doses importantes, c'est-à-dire celles nettement supérieures à la moyenne de l'ensemble, il nous est apparu que la sensibilité de chaque malade à l'action des rayons X est intervenue dans les variations du nombre des hématies, plus que l'importance de la dose elle-même; autrement dit, deux malades ayant un taux voisin d'hématies avec un contexte clinique analogue recevant des doses importantes peuvent répondre, l'un par une anémie, l'autre par une augmentation du nombre des globules rouges. Par contre, avec des petites doses, les deux malades verront, en général, s'accroître le nombre de leurs hématies.

Un autre problème se pose, c'est celui de savoir si l'anémie importante de départ rend probable ou non une action néfaste des rayons X sur la numération des globules rouges. 14 de nos malades ont présenté, avant toute irradiation, un chiffre globulaire inférieur à 2.500.000. Chez 12 d'entre eux, la radiothérapie à dose habituelle a amené une amélioration de l'anémie (aucun n'a été transfusé), et chez 2 seulement l'anémie s'est aggravée. Cette constatation s'oppose à celle de Rendu, qui, dans sa thèse sur la leucémie lymphoïde, considère comme une contre-indication possible, une anémie initiale marquée. En matière de leucémie myéloïde, il semble ne pas en être de même, au moins en ce qui concerne la radiothérapie locale. Marchal, Mallet, Cottenot et Lemoine contraindiquent la téléroentgenthérapie si le chiffre des globules rouges n'atteint pas 4.000.000. D'ailleurs, cette différence entre les deux affections qui ressort des conclusions de Rendu et de nos propres constatations, est confirmée par l'opinion de Wintrobe qui, ayant étudié l'anémie de ces deux leucémies chroniques, estime, lui aussi, que la **radiothérapie a une action beaucoup plus heureuse sur l'anémie d'une leucémie myéloïde que sur celle de son équivalente lymphoïde.**

Action des rayons X sur les globules blancs.

Après une hyperleucocytose pouvant persister pendant plusieurs jours et parfois pendant deux semaines, la leucocytose diminue. La constatation d'une amélioration du rapport G.R./G.B. est alors de bon augure (Barjon).

La moyenne générale du nombre des leucocytes calculée dans notre statistique sur 76 observations, avant tout traitement radiothérapique, s'est élevée à 244.200 avec 798.000 comme chiffre le plus important et 13.800 comme chiffre le plus bas. Après la première irradiation, la moyenne générale des globules blancs a été de 13.500, avec 3.400 comme chiffre minimum (après une dose totale de 650 r) et 57.000 comme chiffre maximum (après une dose de 6.600 r). Précisons que, dans ce dernier cas, la réduction a pu être obtenue après la deuxième irradiation.

Nous n'avons pas fait intervenir dans cette moyenne des globules blancs celles correspondant aux malades ayant reçu du radiophosphore comme traitement d'attaque ni celles de 10 autres malades dont nous allons étudier séparément les cas particuliers. Le fait d'en tenir compte dans l'établissement de notre moyenne leucocytaire après traitement, aurait donné une idée fausse sur l'activité habituelle de la radiothérapie dans ce domaine, car nous savons à quel point des valeurs extrêmes sont susceptibles de fausser une moyenne. Ces 8 observations comprennent :

— 3 cas de radio-résistance d'emblée.

M. G..., 48 ans, avec 370.000 G. B. au départ, ne peut être amené à un chiffre leucocytaire inférieur à 73.000, malgré une radiothérapie splénique dont les doses cependant importantes n'ont pu être exactement précisées. D'autres tentatives de radiothérapie n'ont pas davantage réussi à ramener le chiffre leucocytaire à un taux inférieur à 69.000. De plus, après irradiation, le pourcentage des formes jeunes, loin de baisser, augmentait d'environ 10 % (de 25 % à 35 %) ; malgré tout, la survie de ce malade fut supérieure à la survie moyenne, puisqu'elle atteignit 43 mois.

M. P..., 40 ans, présentait 410.000 G. B. dans sa numération initiale. Malgré 6 séances de 100 r sur chacun des 3 champs spléniques, puis 7×750 r sur chacun de ces mêmes champs, soit au total 4.950 r, le chiffre de ses leucocytes ne baissa pas en dessous de 103.000, avec un pourcentage de

23 formes jeunes au lieu de 40 au départ. Une deuxième tentative un mois plus tard, de 3×150 r sur 2 champs, soit 900 r, fut interrompue, car le chiffre des G. B. passa de 114.000 à 253.000. Le malade mourut après 21 mois de survie d'hémorragies diffuses. A noter qu'il était paludéen et présentait un éthylisme marqué.

Mme B..., 31 ans, avait 148.000 G. B. et 22 % de cellules jeunes initialement. Elle présenta une radio-résistance relative avec 25.000 G. B. et 10 % de formes immatures, malgré une dose totale de 2.400 r. Plusieurs autres tentatives radiothérapiques furent encore moins efficaces. Le temps de survie a été de 20 mois.

— 5 malades insuffisamment irradiés par intolérance aux rayons X.

M. G..., 52 ans, dont le traitement fut arrêté à 700 r (3×100 r sur un champ antérieur, et 2×100 r sur chacun des champs latéral et postérieur). Son chiffre d'éléments blancs avait néanmoins passé de 420.000 à 132.000 ; et le pourcentage des formes anormales de 31 à 17.

M. V..., 38 ans, avait 500.000 G. B. et 80 % de formes jeunes initialement, il a présenté une telle intolérance aux rayons X avec retentissement catastrophique de ceux-ci sur l'état général, que le traitement a été interrompu après 950 r (soit $1 \times 150 + 4 \times 200$ r en 8 jours) sur un seul champ splénique. Survie totale : 13 mois.

Mme V..., 68 ans, a présenté également un mal des rayons net et l'irradiation a été arrêtée après 4×100 r sur un champ splénique. Survie : 7 mois.

Les deux autres observations de ce groupe seront détaillées à propos de notre étude sur le radiophosphore où elles ont à figurer.

— 2 cas particuliers.

M. Na..., 34 ans, spécifique traité, est irradié avec 1.700 r en 14 séances sur un champ splénique, et 13×150 r sur un champ latéral, soit au total 3.650 r. Le traitement étant étalé sur deux mois. La rate qui dépassait largement l'ombilic n'est plus perceptible après ces doses, mais le chiffre des G. B. passe de 155.000 à 800 avec hémorragies multiples. Survie : 19 mois.

Mme Ch..., basedowienne, après 1.050 r sur 2 champs spléniques, soit au total 2.100 r, le chiffre leucocytaire passe de 31.000 à 170.000 avec 13 % de formes jeunes dont 2 myéloblastes. Survie : 18 mois.

Action des rayons X sur la formule leucocytaire.

Après la première série de radiothérapie :

— Dans 21 cas, la formule s'est normalisée complètement.

— Dans 42 cas, elle ne s'est pas normalisée, mais un de ces cas-là s'est normalisé plus tard, à la suite de la deuxième série de rayons X. 50 % de ces 42 malades présentaient moins de 20 % de formes jeunes, et l'autre moitié plus de 20 %, après ce premier traitement.

Action des rayons X sur les plaquettes.

Nous n'avons pas eu en mains suffisamment de numérations de plaquettes pour avoir une opinion personnelle sur les variations de celles-ci par rapport au traitement radiothérapique. Pour Minot et Isaac, l'augmentation de ces éléments serait un signe très favorable mais rare. Wintrobe a constaté, parfois, un parallélisme entre l'augmentation des thrombocytes et la diminution des globules blancs. Il semble, d'autre part, qu'un chiffre très bas de ses éléments doive inciter à la prudence.

Action des rayons X sur la moelle.

Nous avons seulement 14 observations, dans lesquelles un myélogramme a été pratiqué avant et après la première série de rayons X. Nous ne sommes pas en mesure de donner des renseignements nets sur ce point, car 8 des myélogrammes ont été pratiqués alors qu'il restait encore quelques séances de radiothérapie à faire, et les autres ont été effectuées, à des dates trop variables par rapport à la fin de l'irradiation pour permettre une comparaison sans cause d'erreur.

Action des rayons X sur la rate.

Sur 65 malades dont nous avons pu obtenir une appréciation suffisante du volume de la splénomégalie avant et après la première série d'irradiation, nous trouvons que :

— **Chez 17 malades**, la rate a disparu sous les fausses côtes au point de n'être plus perceptible. Il s'agissait dans 4 cas d'une rate géante atteignant primitivement les crêtes iliaques, dans 5 cas d'une rate dépassant l'ombilic, dans 8 cas d'une rate de dimension comprise entre un travers de doigt et un travers de main.

— **Chez 10 malades**, la rate est demeurée rigoureusement identique malgré les rayons X. Il s'agit : d'une rate qui atteignait les crêtes iliaques ; chez 5 malades elle atteignait l'ombilic, chez 5 autres elle était inférieure à 1 travers de main, mais dans 1 cas elle a disparu au cours de la série radiothérapique suivante.

— **Chez 38 malades**, la rate a diminué partiellement. Dans 1 cas il s'agissait d'une rate qui atteignait le pubis et qui a régressé des trois quarts. Dans 13 cas, le volume de la rate a diminué des deux tiers et dans 7 de ces cas-là la rate a disparu complètement derrière le rebord costal lors des irradiations suivantes. Dans 17 autres cas, la rate a diminué de moitié et dans 3 de ces 17 cas la splénomégalie a fini par être réduite complètement à la suite des séries postérieures de rayons.

— **Enfin, chez 7 malades**, le volume de la rate a diminué seulement d'un tiers, mais chez 3 de ces 7 malades l'hypertrophie splénique a régressé complètement après les irradiations ultérieures.

— En somme, sur 65 cas de splénomégalie, la rate a disparu dans 31 cas derrière les fausses côtes à la suite de l'ensemble du traitement radiothérapique et dans 17 de ces cas-là seulement, à la suite de la première série de rayons X.

Puisque nous en sommes au chapitre des grosses rates, signalons qu'un de nos malades avait un myélogramme témoin d'une moelle très appauvrie, alors que le taux des leucocytes et le pourcentage des formes anormales était très important dans le sang périphérique. Or, ce malade présentait une énorme rate, si bien qu'il était logique de penser que celle-ci était responsable de la prolifération leucémique. Le Professeur Croizat pense que, dans ces cas-là, **la splénectomie peut être indiquée.**

Action des rayons X sur l'état général.

Nous avons pratiquement étudié cette question au début de ce chapitre lorsque nous avons utilisé l'appréciation de l'état

général comme un des tests de la valeur de la thérapeutique. L'étude des rémissions a mis en lumière l'action des rayons X sur l'état général.

Du point de vue chronologique, Beaujard, a montré que l'action des rayons X se faisait sentir en premier lieu sur le taux des leucocytes puis sur celui des globules rouges, ensuite sur la formule puis sur l'état général, enfin au niveau de la rate. Nous pensons que dans la moitié des cas il convient d'intervenir les deux derniers facteurs, car il est fréquent de constater à la fin d'une série radiothérapique la disparition de la splénomégalie alors que de petits malaises imputables aux rayons ne rendent apparents que plus tard le retentissement heureux de ceux-ci sur l'état général.

Incidents et accidents de la radiothérapie

1° Incidents mineurs.

On peut y ranger le « **mal des rayons** » dans sa forme légère qui, avec son cortège de signes digestifs faits de nausée, anorexie, vomissement et diarrhée, vient gêner la poursuite du traitement radiothérapique, sans toutefois en nécessiter l'interruption. Nous insistons sur la fréquence de cette manifestation, mais la « fatigue » engendrée par les rayons étant admise par la majorité des thérapeutes, il se trouve qu'on ne signale pas toujours dans les observations ces incidents considérés presque comme habituels. Pourtant, l'interrogatoire orienté dans ce sens révèle le plus souvent l'existence de malaises, d'une fatigue générale en désaccord avec l'amélioration de l'hémogramme chez des malades pour lesquels l'irradiation paraît se dérouler apparemment sans incident. Ces troubles persistent parfois plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, et s'il est de règle d'incriminer l'importance des doses, leur étalement insuffisant, la dureté du faisceau, nous avons constaté que la sensibilité individuelle jouait un rôle prépondérant. L'adaptation du régime peut avoir sur ces phénomènes une influence heureuse. Wintrobe préconise un régime hydro-carboné, Osgood conseille un régime à la fois riche en calories, en protéines, mais pauvre en cellulose. L'administration de vitamine PP, de vitamines B₆, les acidifiants, l'Uromyl, les anti-histaminiques de synthèse et pour certains, dans les formes plus graves, l'injection d'A.C.T.H. sont utilisés comme moyens palliatifs.

Nous n'avons pas enregistré d'accidents locaux de radiodermite. Nous avons noté dans 6 cas des manifestations rénales et vésicales (dont 3 cas de crise importante de colique néphrétique) par décharge urinaire d'acide urique.

2° Incidents majeurs et accidents.

On peut faire entrer dans ce groupe les formes majeures du « **mal des rayons** » où peuvent apparaître fièvre et collapsus. Nous avons déjà signalé que chez 5 de nos malades, lors de la première série de rayons X, de tels incidents avaient dû faire interrompre le traitement d'une manière définitive, les doses pourtant utilisées n'étaient cependant pas particulièrement importantes et la fréquence des irradiations habituelle.

En ce qui concerne les **complications anémiques**, nous avons précédemment enregistré que l'action des rayons X sur les globules rouges de nos malades s'était manifestée lors de la première série d'irradiation dans 47 % des cas, par une augmentation du nombre des hématies, et dans 23 % des cas, par une diminution du nombre de celles-ci. Kahn et Furth ont étudié l'anémie des rayons sur le cobaye et le rat et ont observé la sidération médullaire, la destruction directe des érythrocytes ainsi que le rôle indirect de la fragilité capillaire. De même que pour la neutropénie et l'aleucie hémorragique, il faut incriminer une atteinte médullaire plus ou moins destructrice. En tout cas, notre statistique nous a révélé que l'action des rayons X sur les globules rouges se révélait être, sur l'ensemble de nos malades, deux fois plus souvent favorable que fâcheuse. Nous pouvons mettre sur le compte d'un traitement de téléroentgenthérapie un cas de décès par **anémie aplastique**.

Du point de vue des **accidents hémorragiques**, ils coexistent, en général, avec une anémie intense, une neutropénie et une thrombopénie et réalisent le tableau de l'aleucie hémorragique (Marchal-Mallet, Soulié et Grupper). Nous avons précédemment signalé le pourcentage de décès par hémorragie indépendamment de toute transformation leucoblastique. Il nous semble qu'il s'agit, dans un certain nombre de cas, d'une complication dans la genèse de laquelle les rayons X jouent un rôle. G. Marchal, N. Fiessinger et Aubertin ont rapporté des cas exceptionnels d'aleucie hémorragique secondaires à l'irradiation splénique. Nous avons person-

nellement l'impression très nette, que la téléroentgenthérapie est relativement plus souvent responsable de cette complication que l'irradiation locale. D'une manière générale, bien qu'aucun de nos malades n'ait été traité exclusivement par de la téléroentgenthérapie, ceux pour qui cette thérapeutique a été instituée à un moment quelconque de leur évolution, ont présenté un pourcentage de complications anémiques et hémorragiques supérieur à celui enregistré chez les malades traités uniquement par irradiation locale.

Quant aux **transformations aiguës** terminales, nous pensons que, contrairement à l'avis d'un certain nombre d'observateurs, c'est une complication assez peu souvent imputable aux rayons X. La transformation aiguë myéloblastique est, nous le savons, une manière de mourir assez souvent constatée chez les malades atteints de leucémie myéloïde et signalée aussi dans les quelques statistiques concernant l'évolution spontanée de l'affection. L'activité des rayons X allant en diminuant, les séries de radiothérapie sont, sur la fin de l'évolution, plus rapprochées, et la mort se trouve, par conséquent, peu éloignée de la fin de la dernière irradiation, mais rien n'autorise à établir une relation de cause à effet systématiquement entre la radiothérapie (forcément assez récente parce que souvent répétée) et la mort, même si elle a lieu par transformation aiguë.

Pour résumer notre opinion sur l'ensemble des complications secondaires à une administration de rayons X, disons que nous avons l'impression d'une part, que **les petites intolérances aux rayons X sont très fréquentes** et plus souvent constatées qu'on ne le signale en général dans les observations, et d'autre part, dans le domaine des accidents, que la radiothérapie est moins souvent responsable d'agranulocytose et de transformation aiguë qu'on a pu le dire, mais joue probablement, du moins en matière de leucémie myéloïde, un rôle important dans le mécanisme des complications hémorragiques. Enfin, bien que ceux de nos malades qui ont reçu de la téléradiothérapie aient toujours été traités de cette manière épisodiquement, ce qui ne permet pas une appréciation statistique suffisamment rigoureuse, il nous semble que cette méthode est plus souvent responsable que la roentgen thérapie locale des complications graves quelles qu'elles soient secondaires à un traitement aux rayons X.

COMPARAISON DE NOS RÉSULTATS AVEC CEUX DES AUTRES STATISTIQUES

Nous avons déjà dit que la comparaison de la distribution des temps de survie était le meilleur moyen de comparer l'efficacité des thérapeutiques correspondantes. Pour se faire une idée de la valeur de nos résultats par rapport à ceux obtenus par d'autres il convient donc de se reporter au tableau IV. Nous y avons comparé notre propre distribution de survie à celle d'autres statistiques. Nous y remarquons que nos propres coefficients (moyenne arithmétique, et surtout moyenne logarithmique, écart type logarithmique et médiane) sont du même ordre de grandeur que ceux des autres échantillons rapportés. Dans le texte explicatif nous avons établi que certains temps de survie étaient légèrement meilleurs que celui de notre statistique, lui-même plus satisfaisant que d'autres.

Dans l'ensemble, les différences sont faibles et si les observations retenues n'ont pas été sélectionnées avec la même rigueur dans les diverses statistiques les légers écarts enregistrés peuvent provenir de ce fait. En tout cas, Tivey a établi un histogramme de la survie de plus de **1.000 cas de leucémie myéloïde** groupant l'ensemble des statistiques publiées **et cet histogramme a exactement la même allure que celui établi par nous pour 70 malades.**

Notre traitement radiothérapique de la leucémie myéloïde, classique dans sa conduite, n'est pas non plus original dans ses résultats. Il a fait bénéficier nos malades de l'efficacité habituelle des rayons X sans différence significative des résultats, avec ceux obtenus par d'autres méthodes d'application de ceux-ci.

CHAPITRE VII

LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE PAR LE RADIOPHOSPHORE

Nous avons déjà insisté sur le fait qu'une statistique, pour être valable, devait, d'une part, porter sur un nombre de malades suffisamment important, et d'autre part, sur une période d'observation assez étendue. Le nombre de nos observations et la durée de notre période d'enquête, étaient, nous l'avons vu, juste suffisants pour nous permettre d'établir des conclusions statistiques concernant la leucémie myéloïde en général, et son traitement radiothérapique. Mais en matière de radiophosphore, nous ne remplissons pas les conditions nécessaires pour nous risquer à une interprétation statistique. En effet, **29 de nos 100 malades ont reçu du P 32**, mais seulement 4 d'entre eux comme traitement d'attaque, les autres, à un stade de roentgen-résistance plus ou moins marqué, et pour certains, à une période très avancée de leur évolution. Aussi, le travail que nous nous proposons de faire maintenant n'est plus une étude synthétique, mais au contraire analytique d'observations considérées isolément, chacune en elle-même. C'est pourquoi, si dans la statistique établie jusqu'alors, il n'était tenu compte d'aucun événement postérieur au 1^{er} janvier 1954, date limite de notre enquête, nous allons maintenant, pour avoir en mains davantage de renseignements, qui nous feraient défaut sans cela, étudier si elle en vaut la peine l'évolu-

tion de nos malades au cours de l'année 1954, nous permettant même d'ajouter à nos 100 observations, une observation supplémentaire, non considérée jusqu'alors, celle-ci étant susceptible de nous fournir un enseignement intéressant, concernant l'efficacité du traitement radio-actif.

Autrement dit, dans le domaine du radiophosphore, ne pouvant prétendre à l'établissement d'une statistique, **nous allons nous efforcer de fournir le maximum d'éléments susceptibles d'autoriser un travail statistique ultérieur** englobant avec les nôtres d'autres observations, et cela avec un recul suffisant.

Le radiophosphore étant utilisé relativement depuis peu d'années, il nous paraît logique, avant d'aborder le résultat de son administration, de préciser certains points essentiels de sa constitution et de ses propriétés. Ces précisions pourront nous fournir, a priori, une indication de valeur sur les avantages et les inconvénients de son utilisation, et sur le mécanisme de son action.

I. — NATURE DU RADIOPHOSPHORE - PRÉPARATION DÉSINTÉGRATION CARACTÉRISTIQUES DE LA RADIATION DOSIMÉTRIE

Le radiophosphore employé en thérapeutique est l'isotope du phosphore de masse atomique 32, d'où le nom de phosphore 32 qui lui est donné. Le noyau de l'atome de radiophosphore contient 32 particules : 15 protons et 17 neutrons.

Le phosphore stable ordinaire a une masse atomique égale à 31, son noyau atomique contient 15 protons et 16 neutrons. Le phosphore 32 ne diffère donc du phosphore 31 que par la présence d'un neutron supplémentaire.

Diverses réactions nucléaires permettent de préparer le phosphore 32. A l'heure actuelle, la réaction de préparation utilisée dans la pratique courante est la suivante :



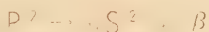
Elle consiste à incorporer un neutron supplémentaire dans le noyau du phosphore 31. Cette réaction est réalisée en introduisant du phosphore rouge dans une cavité creusée à l'intérieur d'une pile atomique : celle-ci constitue une source très intense de neutrons. Au bout de quatre semaines environ, on retire le phosphore de la pile et on sépare les atomes devenus radioactifs de ceux restés à l'état de phosphore stable.

Le phosphore 32 a commencé à être utilisé en France dans un but thérapeutique en novembre 1949. Jusqu'en novembre 1954, il provenait de la pile anglaise de Harwell. Maintenant nos besoins sont assurés par la pile française de Chatillon.

Lorsqu'il se désintègre, un atome de P 32 émet un électron (appelé encore **rayon bêta**) animé d'une vitesse très grande. L'énergie de l'électron expulsé n'est pas la même pour toutes les désintégrations. Elle est au maximum de 1,701 million d'électron volt et en moyenne de 0,695 million d'électron volt.

Ces électrons émis avec une grande vitesse sont à l'origine des actions biologiques et thérapeutiques. Ils sont rapidement ralentis et ne peuvent effectuer dans les tissus mous une trajectoire supérieure à 7 mm. à partir de leur point d'émission.

Lors de sa désintégration, le phosphore 32 se transforme en soufre stable, suivant la réaction :



La période de désintégration du phosphore 32 est de 14,3 jours. Si l'on possède à un moment donné une certaine quantité de radiophosphore, au bout d'une période, il n'en subsiste que la moitié, au bout de deux périodes (28,6 jours), il n'en subsiste que le quart, etc.

Le phosphore 32 est livré sous forme d'ions phosphate radioactifs dissous dans l'eau. La solution ne contient que peu d'ions phosphate stables : 100 microgrammes par cc. de solution environ. La solution est rendue isotonique par addition de NaCl, son pH est de 7. Elle est livrée stérilisée dans des flacons genre pénicilline et est parfaitement limpide.

La quantité de radiophosphore présente dans un échantillon s'exprime en **millicuries** (Mc). Le millicurie représente la quantité de n'importe quelle substance radioactive qui correspond à la désintégration de 37 millions d'atomes chaque seconde. Le micro-

curie (μc) est la millièème partie du millicurie qui est lui-même la millièème partie du curie.

Remarquons que cette définition ne précise pas le type et l'énergie de la radiation émise, aussi l'action biologique de 1 millicurie de radium qui émet, lorsqu'il est en équilibre avec ses descendants, non seulement des rayons bêta, mais aussi des rayons alpha et gamma n'est pas équivalente à celle de 1 millicurie de radiophosphore.

Le rayonnement bêta émis par le phosphore 32 est peu pénétrant, aussi est-il facile de s'en protéger : la paroi de verre d'un flacon un peu épais en absorbe déjà une bonne fraction, un deuxième récipient en laiton de 3 à 4 millimètres d'épaisseur suffit à assurer une protection efficace.

Le problème de la dosimétrie.

Par ce terme de dosimétrie, nous envisageons ici l'étude de la dose de radiations délivrée par le radiophosphore aux tissus.

Comme le précisent Coliez et Tubiana, la base théorique du calcul dosimétrique est relativement simple, si l'on admet une répartition homogène du P 32 dans un organe donné. Nous savons déjà que l'énergie moyenne des rayons bêta émis par le radiophosphore est de 0,695 m.e.v. et que le parcours de ces rayons bêta est très limité. On peut donc considérer que toute l'énergie émise par ces particules ionisantes est dissipée sur place. Or, un microcurie donnant $3,7 \times 10^4$ désintégrations par seconde, l'énergie dissipée par seconde pour 1 microcurie sera donc de :

$$3,7 \cdot 10^4 \times 0,695 \text{ m.e.v.}$$

soit :

$$10^4 \times 3,7 \times 0,695 \times 1,6 \cdot 10^{-6} \text{ ergs.}$$

L'énergie dissipée par seconde et par gramme de tissu sera de :

$$3,7 \cdot 10^4 \times 0,695 \times 1,6 \cdot 10^{-6} \times c \text{ erg/gr.}$$

Le facteur « c » est égal à la concentration du P 32 en microcuries par gramme. Cette concentration est fonction de la décroissance radioactive de l'élément et du métabolisme particulier des ions phosphates dans l'organe considéré. Il est donc fonction du temps. L'évolution de cette concentration peut s'ex-

primer par une fonction $c(t)$. L'énergie totale cédée à 1 gramme de tissu sera donnée par la formule :

Energie totale =

$$3,7 \cdot 10^4 \times 0,695 \times 1,6 \cdot 10^{-6} \int_0^{\infty} c(t) dt \text{ ergs/gr.}$$

Le **roentgen-international** (r) unité universellement adoptée de dose de rayons X correspond à une énergie absorbée de 93 ergs par gramme de tissu mou.

L'**équivalent physique du roentgen** (e.r), unité de dose employée pour les rayons alpha et bêta, correspond de même à l'absorption de 93 ergs par gramme de tissu. En divisant par 93 l'énergie totale absorbée calculée par la formule ci-dessus, on obtient la dose totale reçue par les tissus (exprimée en e.r) après une prise unique du radiophosphore.

Les difficultés de ce calcul résident dans l'incertitude de la forme de la fonction $c(t)$. Il est, en effet, impossible de prédire exactement quelle sera la variation de concentration en radiophosphore du foie d'un individu donné par exemple ou de tout autre tissu, car le métabolisme des ions phosphates est trop complexe.

Cependant en tenant compte des coefficients fournis par Low. Beer, les calculs ci-dessus permettent d'estimer approximativement qu'un sujet ayant ingéré 15 mc de P 32 dans le cadre d'une série thérapeutique étalée sur six semaines aura reçu finalement une irradiation totale de 900 e.r sur les tissus sanguin-formateurs et de 100 e.r sur les autres tissus.

II. — LE MÉTABOLISME DU RADIOPHOSPHORE

Deux voies d'administration ont été utilisées : la voie buccale et la voie intra-veineuse. Cette dernière assure une absorption totale et contrôlée, mais elle nécessite des manipulations délicates de mise en ampoule, de stérilisation, de remplissage de seringue et d'injection, avec, malgré tout, comme le font remarquer Reinhard et Moore, des risques de souillures radio-actives du matériel employé, du laboratoire du malade et de l'opérateur. La simple absorption per os ne demande qu'un matériel très réduit. Quant

à l'absorption du produit introduit par voie digestive, elle oscille, sous condition d'un jeûne rigoureux de trois heures avant et après l'ingestion, autour de 80 %, dans les limites de 70 à 85 %.

Si l'**administration est orale**, au cours des 4 à 6 premiers jours, 15 à 25 % du P 32 sont excrétés dans les urines et les fèces chez les sujets sains ou leucémiques, mais il s'agit davantage de produits non absorbés que vraiment excrétés. Tubiana et Coliez considèrent que ces variations physiologiques n'influent pas sur la conduite du traitement et sont corrigés en augmentant de 20 % la dose calculée pour une injection intra-veineuse.

On a établi que l'administration d'un millicurie par la bouche correspondait sensiblement à celle de 0,75 millicurie par voie intra-veineuse.

Si l'**administration est intra-veineuse** au cours des 4 à 6 premiers jours, le leucémique excrète 5 à 25 % du produit, principalement dans les urines, et le sujet normal de 25 à 50 %. Erf et Lawrence estiment que si le sujet leucémique retient davantage de P 32 après injection intra-veineuse, c'est que l'isotope est plus vite fixé par le tissu et les cellules pathologiques. Quoi qu'il en soit après les premiers jours, le taux d'excrétion diminue chez tous les sujets et devient inférieur à 1 % de la dose injectée quotidiennement.

Le radiophosphore, après administration à l'homme par voie digestive ou intra-veineuse, est fixé sélectivement par certains tissus, mais étant donné la grande variété des processus physiologiques dans lesquels le phosphore intervient, le but cherché, c'est-à-dire l'irradiation des organes hématopoïétiques seuls, n'est que partiellement atteint.

Les facteurs qui déterminent le degré de fixation du phosphore par un tissu sont :

1° **La quantité totale de phosphore présent sous forme échangeable** dans ce tissu.

2° **La vitesse de renouvellement des composés phosphorés** de ce tissu.

3° **La vitesse de division cellulaire** de ce tissu.

— Le premier facteur intervient dans le tissu osseux. Les travées de phosphate tricalcique sont baignées par le sang et le

liquide interstitiel qui contiennent du radiophosphore. Il se produit dans ces conditions, un échange purement physico-chimique entre les atomes de phosphore stable présents dans les travées osseuses et les atomes de phosphore radioactif des liquides circulants. Ce phénomène entraîne une fixation rapide et importante du radiophosphore sur l'os et cette fixation contribue dans une certaine mesure, à irradier la moelle osseuse proche.

— Les deux autres facteurs expliquent la fixation élevée de radiophosphore par les organes hématopoïétiques : les cellules souches et les cellules jeunes des lignées sanguines ont un métabolisme très actif, se divisent rapidement et sont le siège de synthèses actives de nucléo-protéines. La moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate fixent donc beaucoup de radiophosphore, mais des tissus tels que la peau, le foie en fixent également des quantités non négligeables pour des raisons analogues.

Ces phénomènes physiologiques constatés chez le sujet normal sont encore accrus chez les malades atteints de polyglobulie ou de leucémie, par suite de l'hyperplasie hématopoïétique. La division cellulaire est accélérée et les synthèses phosphorées sont plus intenses.

D'autre part, les cellules jeunes de la moelle sont parmi les plus radiosensibles de l'organisme et l'hyperplasie augmente cette radiosensibilité.

Enfin, ces mêmes facteurs de fixation du P 32 interviennent également dans le cas d'une localisation leucémique peu fréquente : cutanée, osseuse, etc.

Des expériences sur l'animal, en particulier celles de Lawrence sur la souris, et des constatations nécropsiques chez l'homme, ont confirmé ces modalités métaboliques du radiophosphore. Reinhard a pu pratiquer un certain nombre de vérifications de malades morts de leucémie. Il a constaté que si le sujet avait reçu du P 32 immédiatement avant sa mort, on retrouvait l'isotope au niveau de la moelle osseuse, de la rate et du foie, tandis que si l'administration était effectuée quelques jours avant la mort, donc plus précocement, la localisation du radioélément était essentiellement osseuse. D'après cet auteur, cette radioactivité de la moelle osseuse était, dans les cas de leucémie myéloïde, 9 fois sur 10, supérieure à celle de tout autre organe, alors qu'il n'en

était pas de même dans les cas de leucémies lymphoïdes. Ainsi, **le type de leucémie semble donc intervenir d'une façon nette dans la répartition tissulaire du P 32.**

Low, Beer et ses collaborateurs ont tenté de systématiser la répartition métabolique du P 32. Cet auteur, après de nombreuses mesures expérimentales, est parvenu, très approximativement d'ailleurs, à définir la distribution tissulaire du P 32 en deux parts :

— Une part intéressant les tissus à métabolisme phosphoré actif, correspondant aux os, à la rate et au foie.

— Une deuxième part, intéressant tous les autres tissus sans électivité particulière pour le P 32.

Le rapport qualitatif entre ces deux parts est de 9 pour la dose à métabolisme actif, à 1 pour la dose des tissus ordinaires, c'est dire que le **P 32 agit de façon très élective sur l'ensemble du tissu sanguin-formateur.** Mais le fait, que malgré tout, une certaine quantité du radio-élément soit fixé par les cellules et les tissus normaux, limite la dose totale susceptible d'être administrée au malade sans effet toxique; et la fixation élective sur le tissu leucémique n'est pas assez marquée pour faire du radio-phosphore un agent thérapeutique absolument satisfaisant.

Dans une certaine mesure, le rapport entre la quantité du produit radio-actif fixé par les tisses pathologiques et celle retenue par les tissus normaux, dépend pour certains du mode d'administration du produit. C'est ainsi que, après autopsie, les souris leucémiques de Lawrence présentaient une plus grande concentration de l'isotope dans les tissus pathologiques que les malades morts de leucémie étudiés par Reinhard. Or, les souris avaient reçu des doses fortes et uniques, tandis que les malades avaient été traités par des doses prolongées. Il semble que l'administration de P 32, pendant de longues périodes, favorise l'accumulation de substances radio-actives au niveau des tissus qui ont une moins grande rapidité de fixation. Autrement dit, les doses fortes et éloignées semblent donc intéresser d'une manière plus élective que les doses faibles et répétées le tissu leucémique que l'on se propose d'atteindre.

Etude d'un point particulier du métabolisme du radiophosphore concernant son retentissement sur les tracés électro-encéphalographiques

1° Expérimentation chez l'animal.

Les Japonais Masaichi Sawa, Seichi Aida et Hironobu Watanabe ont cherché à se rendre compte, par l'expérimentation chez le lapin, si le radiophosphore était susceptible de modifier l'électro-encéphalogramme. Ils ont utilisé 10 lapins, chez lesquels ils ont administré des doses de radiophosphore allant de 10 à 50 microcuries par kilo de poids, soit en injection dans la veine auriculaire, soit en application in situ. Ils ont enregistré des résultats extrêmement troublants :

Deux heures après l'administration de l'isotope, ils ont vu apparaître soit des pointes de 40 à 60 milli/seconde de durée avec une fréquence de 3 à 5 cycles/seconde, soit des formations régulières de complexes pointes-ondes rythmiques à 4 par seconde.

Ces auteurs n'ont pas élucidé la raison pour laquelle ces pointes survenaient, mais ils ont conclu de leurs expériences, que l'influence du radiophosphore sur l'activité électrique du cortex devait entrer indiscutablement en considération dans les indications du P 32 chez les malades.

2° Constatation faite chez l'homme.

Nous avons, à Saint-Etienne, fait pratiquer (Rouvès) des tracés 24 heures après l'administration d'une dose de 4 millicuries chez un de nos leucémiques (M. Bu..., 73 ans). Rouvès a constaté les modifications électriques suivantes :

24 heures après l'absorption, on notait des modifications modérées mais nettes par rapport au tracé enregistré quelques heures avant l'ingestion ; il s'agissait :

— d'une diminution de l'amplitude du rythme alpha ;

— d'une diffusion moindre de ce rythme vers les régions frontales (diffusion assez marquée sur le tracé standard établi avant l'administration de la dose) ;

— surtout d'une accentuation très nette de la proportion de rythmes lents delta, sur les régions postérieures.

48 heures après l'absorption, on constatait que la diminution de l'amplitude du rythme alpha était maximum.

3 jours après l'absorption, on remarquait que le rythme alpha avait repris une amplitude sensiblement identique à celle du tracé standard. Seule la proportion des ondes lentes postérieures demeurait très élevée.

Nous n'avons pas observé l'apparition de « pointe » constatée par les Japonais dans leur expérimentation chez le lapin.

Il convient de remarquer que notre sujet était âgé de 73 ans, et qu'il présentait un tracé initial non absolument normal. Mais des modifications du tracé, sans d'ailleurs aucun caractère spécifique, ont été signalées dans la leucémie myéloïde, indépendamment de toute absorption de P 32, et considérées par certains comme étant en rapport avec l'augmentation du métabolisme basal.

Nous avons l'intention, avec notre ami Rouvès, de poursuivre cette étude, en faisant des tracés à tous nos leucémiques, avant et après administration de radiophosphore. En particulier, nous pratiquerons des enregistrements au cours des heures qui suivront l'ingestion, car dans notre observation le premier tracé a été pratiqué seulement au bout de 24 heures.

Pour l'instant, nous pouvons dire que **le P 32 modifie indiscutablement l'électro-encéphalogramme**, et le fait que les Japonais aient enregistré l'apparition de « **pointe** », nous fait considérer la comitialité comme une contre-indication au traitement par le radiophosphore.

III. — TECHNIQUE ET DOSES UTILISÉES DANS LE TRAITEMENT DE NOS MALADES

Tous nos malades ont été traités par voie orale, et nous ne pouvons donner d'avis personnel sur l'administration intra-veineuse du produit. En fait, le choix de la voie d'introduction du P 32 nous a été dicté simplement par des raisons de commodité, et

nous avons déjà signalé les manipulations assez délicates qu'imposent les injections intra-veineuses, alors que l'absorption per os n'exige qu'un matériel peu important et les flacons utilisés dans ce cas sont sans valeur et peuvent être détruits après usage. Ce procédé nous a été particulièrement utile dans le traitement de nos malades de Saint-Etienne, éloignés du centre lyonnais d'approvisionnement. Chacune des deux méthodes a été essayée par différents auteurs et il n'apparaît pas que l'une ait sur l'autre l'avantage d'une efficacité meilleure, bien que l'injection intra-veineuse assure théoriquement une assimilation mieux contrôlée.

L'essentiel est d'adapter la dose administrée à l'effet recherché en tenant compte d'une absorption moins totale dans l'introduction par voie digestive. Tubiana et Coliez corrigent les pertes dues à cette méthode en faisant ingérer une dose de 20 % plus élevée que celle qui devrait être injectée pour un effet thérapeutique identique. Ces auteurs, comme nous-mêmes, ont utilisé exclusivement la voie buccale.

Lawrence a utilisé les deux techniques. Reinhard et Moore ont également expérimenté ces deux techniques et lorsqu'ils utilisaient la voie digestive, ils multipliaient par 4/3 la dose jugée nécessaire par voie intra-veineuse.

Mallarmé a utilisé exclusivement la voie intra-veineuse.

Lamarque et Thibaud, après avoir expérimenté l'injection intra-veineuse, ont adopté la voie orale qui leur a paru nettement plus pratique.

En tout cas, le point délicat et le plus controversé de cette thérapeutique radioactive, n'est pas celui des voies d'introduction de l'isotope, mais la difficulté essentielle réside dans l'**importance des doses** à employer et dans la **fréquence de leur administration**.

Reinhard et Moore ont adopté la règle suivante.

Ils appliquent **pendant deux semaines, un traitement standard :**

Le 1 ^{er} jour,	ils donnent 1 à 2 mc (dose calculée pour la voie I.V.).
Le 3 ^e jour,	— 0,5 à 1 mc.
Le 5 ^e jour,	— 0,5 à 1 mc.
Le 10 ^e jour,	— 0,5 à 1 mc.
Le 14 ^e jour,	— 0,5 à 1 mc.

Après la deuxième semaine, ils adaptent la dose à employer à l'effet recherché (réduction de la leucocytose à 30.000) en se

basant sur les réponses hématologiques et cliniques observées pendant les 15 premiers jours du traitement. Ils administrent en général des doses de 0,5 à 1 mc par semaine et lorsque le taux des leucocytes atteint 30.000, ou bien ils diminuent la posologie sans modifier la fréquence, ou, au contraire, ils augmentent l'intervalle des prises sans diminuer l'importance de celles-ci.

Lawrence se contente le plus souvent d'une **dose hebdomadaire** de 1 à 2 mc pendant 4 à 8 semaines, mais il lui est arrivé d'administrer jusqu'à 40 mc en 70 jours par voie intra-veineuse.

Coliez et Tubiana s'en tiennent à **une dose unitaire** de 4 à 6 mc selon le poids du sujet, le taux des leucocytes et certaines conditions cliniques et hématologiques. Ces auteurs sont partisans d'une dose initiale relativement forte, puis sous contrôle de la formule sanguine, ils diminuent progressivement les doses suivantes. Celles-ci sont espacées sur un rythme de 15 jours, justifié en partie par la période de décroissance du phosphore radio-actif qui est de 14,3 jours, mais comme il convient d'ajouter à cette décroissance physique, une élimination physiologique, à cette date il reste dans l'organisme sensiblement le tiers de la dose initiale. **Une deuxième dose au quinzième jour apparaît donc en principe comme satisfaisante**, puisqu'elle tend théoriquement à régulariser l'irradiation, sans risque de surcharge toxique.

Mallarmé et ses Collaborateurs sont partisans d'une dose initiale de 2 à 5 mc maintenue en plateau tous les 5 jours par des apports complémentaires évalués par le calcul. Ils administrent une dose de 5 mc aux leucémies récentes et dans les cas de leucémies anciennes ils préfèrent des plateaux de 4, 3, ou 2 millicuries et si la leucémie est riche en myéloblastes ils ramènent cette **dose plateau** au-dessous de 1 millicurie. Ils estiment cependant que cette méthode d'irradiation continue qui maintient le malade dans un bain étalé de rayons β l'expose particulièrement aux accidents sanguins. C'est pourquoi, la méthode de la dose plateau doit être régulièrement contrôlée et modifiée, le cas échéant, suivant les réponses de l'hémogramme ; si les résultats sont trop rapides, ces auteurs utilisent secondairement des doses moindres, espacées et à effet dégressif. D'autre part, dans les cas où un bilan initial les incite à la prudence, ils préfèrent appliquer d'emblée la méthode des doses espacées tous les 10 ou 15 jours, de préférence à celle de la dose plateau. Ces auteurs

ont également expérimenté la **dose unique massive** (jusqu'à et plus de 10 mc I.V.).

Marchal emploie une technique assez différente puisqu'il commence par une injection de 2 mc, puis, toutes les semaines, augmente les doses jusqu'à 4 à 5 mc ; il s'arrête à une dose totale de 20 à 40 mc, nécessaire dans son expérience personnelle pour obtenir une rémission.

Ainsi, les techniques et les doses employées par les différents expérimentateurs sont assez diverses, mais un fait essentiel explique la diversité des méthodes recommandées par chacun, c'est, la **variation considérable des doses nécessaires d'un sujet à l'autre, pour obtenir des résultats semblables.**

Il n'est absolument pas possible d'établir un schéma thérapeutique rigoureux applicable dans tous les cas du fait de la grande différence de susceptibilité individuelle.

Nous-mêmes, en aucun cas, n'administrons des doses successives selon un plan préparé à l'avance, mais dans l'ensemble nous opérons de la façon suivante :

— pour la **dose initiale**, nous donnons d'emblée 5 mc par la bouche chez un sujet à jeun depuis la veille et qui le restera trois heures après l'ingestion, s'il n'y a pas des raisons particulières pour utiliser une dose initiale moins importante,

— pour les **doses suivantes** : des numérations globulaires, plaquettaires des formules leucocytaires sont régulièrement pratiquées, et suivant les réponses hématologiques et cliniques enregistrées nous évaluons l'importance de la dose suivante et la date de son application. Mais en général il est rare que les différents bilans ne s'accordent pas avec l'administration de doses de 4 à 5 mc répétées tous les 15 jours, et lorsque nous nous rapprochons de 30.000 leucocytes, ou lorsque nous avons des inquiétudes concernant les plaquettes, nous diminuons l'importance des prises. Pour finir le traitement, nous donnons volontiers des doses de 3 ou de 2 mc, sans chercher cependant à ramener le chiffre des leucocytes en dessous de 20.000. En effet, nous comptons sur l'effet retardé du P 32 pour réduire davantage la leucocytose sans administration de nouvelles doses. Mais si toutefois cet effet retardé ne se manifeste pas, nous n'hésitons pas à redonner une nouvelle et dernière prise de radiophosphore.

Mais, dans certains cas, nous n'administrons pas une dose initiale de 5 mc mais de 2 ou 3 et cela, lorsqu'il y a des raisons particulières incitant à la prudence : ces raisons sont, à notre avis, les suivantes :

— **un taux de plaquettes inférieur à 150.000**, ou même égal à 200.000, si des numérations successives mettent en évidence une diminution à tendance progressive de ces éléments.

— **une anémie très importante**. Bien que, comme nous le verrons, l'action du P 32 soit en général des plus favorables sur l'anémie, il est sage de se méfier des réactions particulières toujours possibles et de tâter la susceptibilité d'un grand anémique par une dose test plus faible.

— **un état général très précaire**. Nous verrons également que l'action du radiophosphore est le plus souvent remarquable sur l'état général, mais il n'en reste pas moins que nous avons enregistré quelques incidents d'intolérance. Il est donc logique de se méfier de ces incidents et de ne pas risquer de porter atteinte à un état général très déficient par une dose brutale.

— **des manifestations hémorragiques** actuelles ou mêmes antérieures. Dans ce cas, une numération minutieuse et répétée des plaquettes est indispensable.

— **l'application d'un traitement radiothérapique récent**. De plus, même si le traitement par les rayons X a été fait à une date déjà ancienne, lorsque la somme des doses reçues par le malade depuis le début de son affection a été très importante, il vaut mieux conseiller la prudence.

— **le stade avancé de la maladie**, même si le malade n'a pas été traité antérieurement par les rayons X.

Dans tous ces cas donc, après **une dose test de prudence** et d'après ses conséquences, nous revenons à des doses plus importantes de façon à traiter, s'il n'y a pas de contre-indication, ces malades comme ceux du groupe précédent.

Mais, la poussée leucémique ainsi traitée, ayant été réduite par ce premier traitement au P 32, une rémission à la fois clinique et hématologique satisfaisante étant obtenue, un problème se pose : **quand faut-il reprendre le traitement ?**

Ce problème a déjà été envisagé à propos de la radiothérapie et nous savons qu'il existe des partisans du traitement continu,

régulièrement étalé, alors que le plus grand nombre des thérapeutes préfèrent attendre la rechute confirmée dans la crainte de précipiter la venue de la radio-résistance. En matière de radiophosphore, les mêmes arguments sont valables pour et contre chacune des deux attitudes, mais la facilité d'administration du produit est ici un argument de plus en faveur de l'irradiation continûment appliquée.

Jamais, chez nos malades, les rayons X n'ont été employés d'une manière « régulièrement entretenue », selon l'expression d'Osgood, mais par contre, nous avons, comme nous le verrons dans le détail de nos observations, assez souvent administré du radiophosphore dès que le taux des leucocytes esquissait une remontée, sans attendre la véritable rechute clinique et hémato-logique. Le principal argument justifiant cette différence d'attitude vis-à-vis des rayons X et du P 32, outre celui de l'administration facile, est la constatation du parfait état général entretenu par le radiophosphore, le plus souvent parfaitement bien supporté, alors que les séances de radiothérapie sont souvent responsables de manifestations désagréables.

Le seul critère véritable de l'appréciation d'une méthode thérapeutique est le retentissement de celle-ci sur la durée de survie, mais le manque de recul nous prive de cette appréciation, et nous en sommes pour l'instant, réduit dans l'ensemble à juger le P 32 sur l'amélioration des conditions de vie du malade qu'il est susceptible ou non d'entraîner. Ce serait anticiper que d'envisager ces questions maintenant et nous y reviendrons plus tard.

Il convient avant d'aborder ces problèmes, d'étudier les unes après les autres, nos observations en nous efforçant de préciser pour chacune d'elles, l'intérêt particulier qu'elle peut représenter.

IV. — ÉTUDE DE NOS OBSERVATIONS

Nous allons, dans ce travail, envisager nos 30 observations, non pas suivant un ordre correspondant au succès de cette thérapeutique radio-active, mais en citant d'abord les 4 malades de notre série, traités d'embée par le P 32 sans administration antérieure de rayons X, puis après eux, nous considérerons ceux qui ont reçu

le moins de rayons X avant d'absorber leur première dose de P 32, puis ainsi de suite jusqu'aux observations de malades pour lesquels le P 32 a été administré après des séries successives de rayons X échelonnées sur plusieurs années.

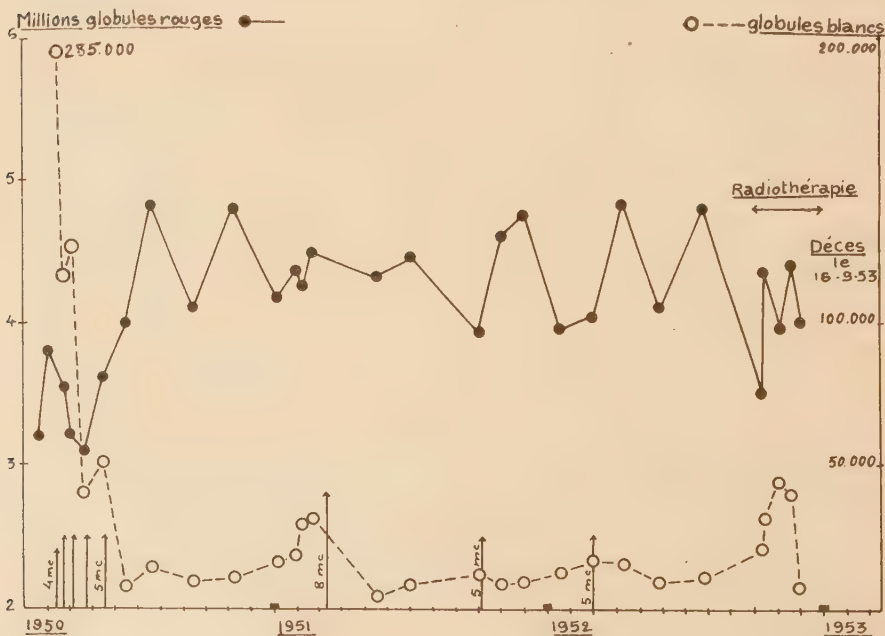
Il nous paraît indispensable pour la clarté de l'observation, de reproduire un graphique montrant l'évolution des numérations des globules rouges et des leucocytes en regard desquelles seront représentées les dates d'administration du P 32 avec l'importance des doses. Précisons que l'âge de nos malades rapporté dans le détail de nos observations correspond au début clinique de la maladie.

OBSERVATION I

Mme Seg..., 43 ans.

Début : novembre 1949, par des douleurs spléniques et osseuses, accompagnées d'asthénie. La malade a été traitée d'emblée par le P 32 à partir de mars 1950.

Avant l'administration du produit, elle présentait 3.810.000 G. R., 288.000 G. B. et 59 % d'éléments jeunes. La rate atteignait l'ombilic, l'état général



était mauvais avec amaigrissement. Le graphique montre l'excellente action du radiophosphore qui a entraîné une diminution des leucocytes avec une augmentation du nombre des globules rouges sensible après la cinquième prise. La rate a disparu sous les fausses côtes en juin 50, également après la cinquième prise représentant 24 mc. Elle est redevenue palpable (2 travers de doigt en novembre 52), 7 mois après l'arrêt du traitement, mais surtout l'action du médicament a été remarquable vis-à-vis de l'état général qui devint excellent à partir de mai 1950, avec reprise rapide de poids, et mis à part un léger fléchissement en janvier 1951, il est demeuré excellent pendant toute la durée de la maladie.

Le P 32 a été bien supporté, sauf en février 1952 où il a entraîné, trois jours après son administration, des nausées et de l'asthénie pendant 48 heures. En octobre 1952, la malade présentait : 31.000 G. B. avec 17 % de formes jeunes, et l'on a essayé pour la première fois la radiothérapie splénique (4×150 r + 3×200 r sur un seul champ splénique), la rate dépassant les fausses côtes de 3 travers de doigt. Cette irradiation s'est montrée inefficace. Par contre, en novembre, 80 r de téléroentgenthérapie (2×10 + 4×15) ont ramené le chiffre des globules blancs à 7.500. On a perdu de vue la malade qui est morte en septembre 1953, après 54 mois de survie.

Intérêt. — Excellente conservation de l'état général pendant les deux années de traitement de la maladie par le P 32.

Inefficacité des rayons X spléniques, après arrêt du P 32 interrompu du fait de quelques troubles d'intolérance à la huitième prise. Par contre, efficacité de la téléroentgenthérapie.

A noter que pendant deux ans de traitement par l'isotope, on relève seulement quinze jours d'hospitalisation, tandis que pour un seul traitement radiothérapique, la malade a été hospitalisée deux mois et huit jours.

OBSERVATION II

M. Emo..., 43 ans.

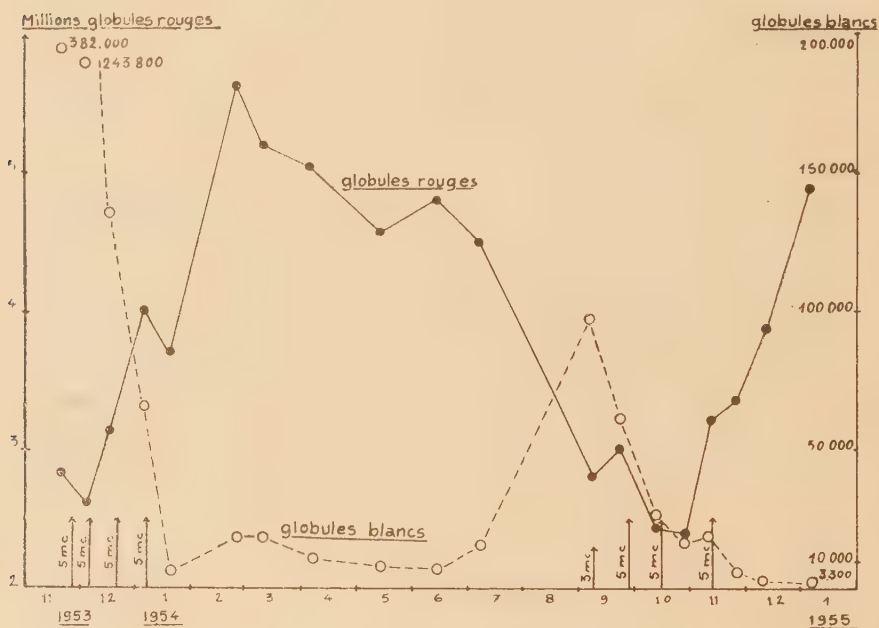
Début : printemps 1953 par de l'asthénie.

Avant le traitement, on notait 2.860.000 G. R., 382.000 G. B. et 43 % de cellules jeunes dont 3 myéloblastes. La rate atteignait les crêtes iliaques, l'état général était médiocre. On a traité également ce malade d'emblée par le P 32, avec une prise de 5 mc en novembre 1953. Après quatre prises, soit 20 mc, échelonnées sur un mois et demi, les leucocytes ont été ramenés à 6.000, avec un gain de 1 million de globules rouges. La rate a diminué progressivement, atteignant l'ombilic le 15 décembre et dépassant sensiblement de 3 travers de doigt les fausses côtes le 15-1-54. Il convient surtout de signaler la rapide reprise des forces et de l'appétit, et l'état général,

médiocre en novembre 1953, était bon en janvier et excellent en février 1954. On a interrompu alors la thérapeutique jusqu'en septembre 1954 et depuis la deuxième prise, jusqu'à cette date, l'activité du malade a été normale.

En septembre 1954, apparition d'un peu d'asthénie avec augmentation importante de la rate et la thérapeutique radio-active a été reprise avec un réel succès, puisqu'après quatre nouvelles doses, on enregistrait seulement 6.600 G. B. avec 10 % d'éléments immatures et un état général excellent.

Intérêt. — Le radiophosphore a permis à ce malade, jusqu'au stade actuel de son évolution (20 mois) de mener une vie absolument normale, ce dernier dit lui-même ne pas s'apercevoir de sa maladie.



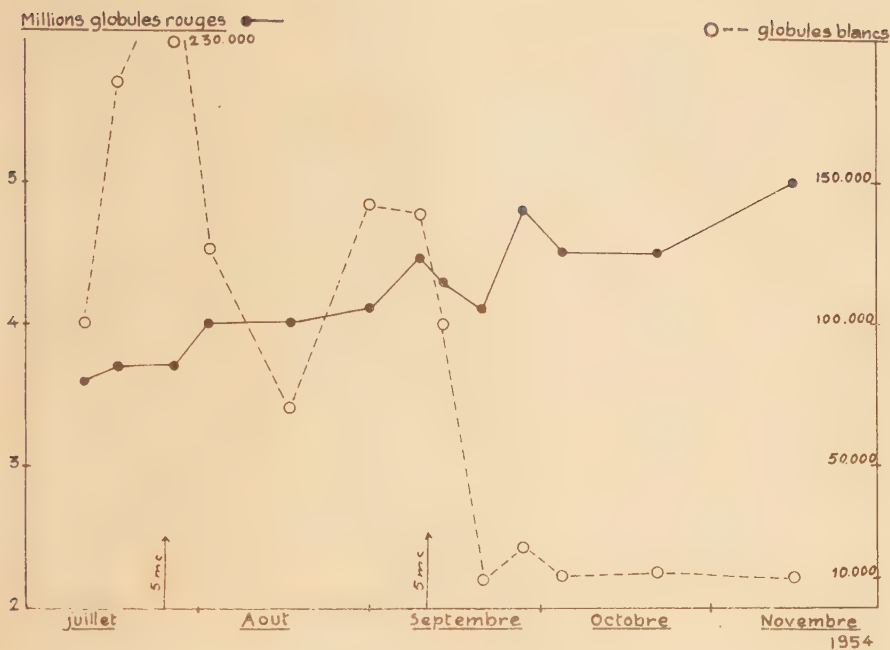
OBSERVATION III

Mme Pop..., 44 ans.

Bien que cette observation ne fasse pas partie de nos 100 malades, nous la rapportons néanmoins, car il s'agit d'une de nos rares malades à avoir été traitée d'emblée par le P 32, dont l'effet, dans le cas particulier, mérite d'être rapporté.

Début : avril 1954, par des douleurs osseuses, une baisse de l'état général et des troubles menstruels.

Avant la première prise, on notait 3.700.000 G. R., 185.000 G. B., 23 %



de formes jeunes, 180.000 plaquettes, un état général mauvais, une rate dépassant le rebord costal de 3 travers de doigt.

La première dose de 5 mc, en juillet, a été bien supportée, et l'état général a été spectaculairement amélioré, avec, en plus, disparition des douleurs osseuses. Le graphique nous précise l'action du médicament sur la numération et met en évidence, le fait que la malade aurait dû recevoir une deuxième dose au mois d'août. Mais les difficultés d'approvisionnement ont fait que la deuxième prise a été donnée seulement en septembre. On peut lire sur la courbe, la chute des leucocytes, et l'augmentation du nombre des globules rouges, tandis que la rate n'était plus palpable, et la formule normalisée, avec prise de poids progressive. En décembre 1954, la rémission de la maladie se poursuit.

Intérêt. — Action remarquable de deux prises seulement de P 32, de 5 mc chacune, efficacité aussi bien clinique qu'hématologique. La malade a une activité normale, et déclare, comme le malade précédent, ne pas se rendre compte de sa maladie.

OBSERVATION IV

M. Rui..., 59 ans.

Début : décembre 1952 par de l'asthénie.

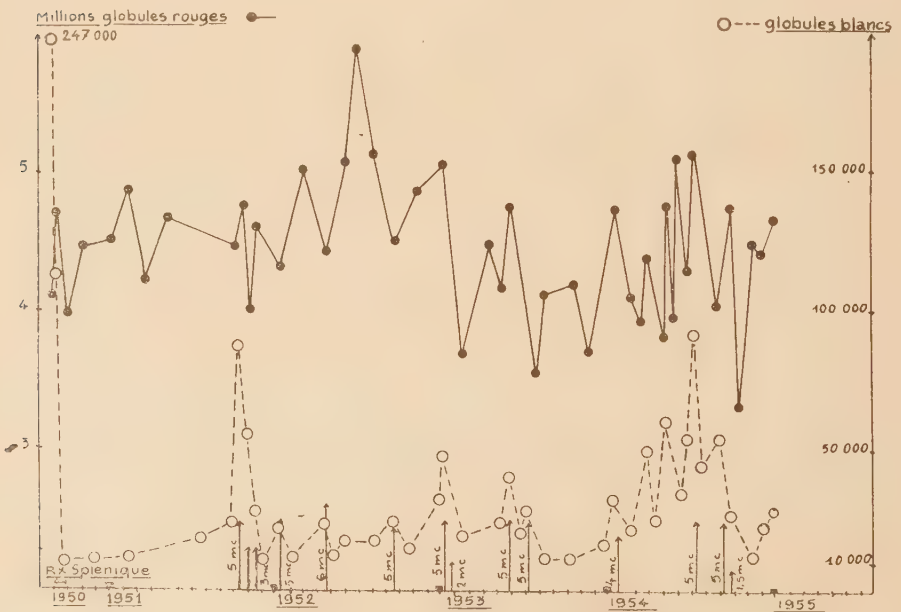
Le malade n'a pas été traité avant octobre 1953. A ce moment, il présentait : 3.920.000 G. R., 438.000 leucocytes, 48 % de formes jeunes, une rate au niveau des crêtes iliaques et un nombre de plaquettes égal à 12.000. Une dermatose ayant occasionné des lésions cutanées, au niveau de la région splénique, on a essayé 3 mc de P 32, malgré l'hypo-plaquettose très importante. Le malade est mort cinq jours après, dans des phénomènes hémorragiques et en transformation aiguë. Mais en fait, la veille de l'administration de l'isotope, il présentait déjà de la température, et l'apparition de ganglions était déjà signalée. La dose unique de 3 mc, dont l'indication avait été posée quelques jours auparavant, alors que rien ne paraissait suspect, a donc été administrée, alors qu'il y avait contre-indication absolue.

Intérêt. — Cette observation confirme la règle admise par tous, consistant à s'abstenir d'administrer du radiophosphore lorsque la maladie évolue vers la leucoblastose.

OBSERVATION V

M. Jol..., 39 ans.

Début : janvier 1950, par des douleurs au niveau de la région splénique.



On a d'abord traité le malade par une série de radiothérapie splénique (4×100 r sur chacun des 3 champs spléniques, soit 1.200 r). La rate qui atteignait l'ombilic, a disparu complètement sous les fausses côtes avant même la fin du traitement, tandis que le taux des leucocytes est passé de 247.000 à 9.600. Quant à l'état général il était déjà bon avant le traitement mais les rayons X ont été mal supportés. Cette amélioration a été des plus durable, puisque la première rémission a duré 12 mois. Au moment de la rechute, d'octobre 1951, on a constaté que la rate débordait de 4 travers de doigt, tandis que l'état général était mauvais. Du fait que la radiothérapie initiale, quoique efficace, avait été mal supportée et que l'hypertrophie splénique était modérée, on a posé alors l'indication de P 32. Après son administration, le malade a repris du poids, la rate, après 8 mc en deux prises, est devenue à peine palpable, tandis que l'état général s'est amélioré progressivement, pour devenir bon deux mois après la dose initiale.

Les années 1952, 1953 et 1954 se sont déroulées avec des numérations satisfaisantes, une rate à la limite de la perception, et un état général très bon. Actuellement, le malade va bien, après 60 mois d'évolution de son affection.

Intérêt. — Le malade a été traité pendant plus de trois années consécutives par le P 32, après une seule irradiation splénique, mal supportée mais très efficace. Le radiophosphore, toujours bien supporté, a permis une excellente conservation de l'état général.

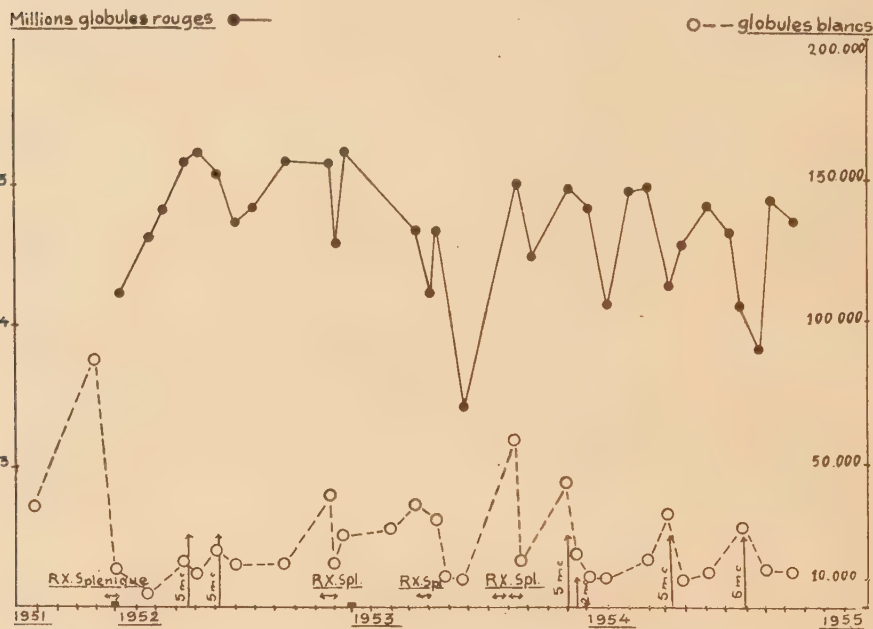
Notons que l'unique série de radiothérapie splénique a nécessité une hospitalisation de trois semaines, et que pour trois années de thérapeutique radio-active, il a suffi d'une semaine d'hospitalisation.

OBSERVATION VI

M. Crem..., 46 ans.

Début : février 1951, par de l'asthénie et des douleurs osseuses. On a utilisé d'abord la radiothérapie splénique en décembre 1951 (3×100 r sur chacun des 3 champs spléniques). La rate qui dépassait les fausses côtes d'un travers de main n'était plus perceptible après cette irradiation, tandis que le nombre des leucocytes passait de 25.000 à 13.000. Mais les rayons X ont été très mal supportés et ont été accompagnés de nausées, de vomissements et même d'amaigrissement, si bien qu'en avril 1951, on a abandonné la radiothérapie et on a essayé le P 32. Celui-ci a été bien toléré, mais deux prises de 5 mc chacune ayant eu une efficacité très réduite, on a pratiqué à nouveau 300 r sur la rate en novembre 1952, cinq mois après l'arrêt de l'isotope. Cette nouvelle irradiation a été efficace sur la rate, hypertrophiée à un travers de main avant l'administration de P 32 et peu influencée par lui. Les rayons X l'ont fait régresser mais ils ont été extrê-

mement mal supportés, comme la première fois, et l'asthénie qui avait disparu à la suite du radiophosphore est réapparue à l'occasion de cette deuxième série de rayons X. Une troisième tentative d'irradiation splénique (7×100 r) a été tentée en avril 1953 et une autre avec la même dose en août 1953. On a enregistré une bonne efficacité des rayons X sur les numérations, mais ils ont toujours été mal supportés avec nausées, vomissements et asthénie, si bien qu'on est revenu au P 32 en décembre 1953. 7 mc ont entraîné une rémission intéressante et à nouveau 5 mc en mai et en septembre 1954 ont été administrés au malade et ont permis un contrôle satisfaisant de l'affection.



Intérêt. — Deux faits sont à noter dans cette observation :

— d'une part, les douleurs osseuses diffuses n'ont jamais régressé à la suite des diverses irradiations spléniques, tandis que le P 32 les a fait disparaître. Les deux premières prises de 5 mc, seules doses administrées en 1952, avaient déjà permis de constater la disparition des douleurs osseuses quelques jours après l'administration du produit, et leur réapparition deux mois plus tard.

— d'autre part, pendant toute la période de la maladie, contrôlée par des séries de radiothérapie splénique, le malade n'avait aucune activité, étant très asthénique, tandis que nous avons pu préciser que son activité a été sensiblement normale depuis l'emploi du radiophosphore, et actuellement, après 46 mois d'évolution, il exerce normalement sa profession.

seul traitement radiothérapique, il est demeuré à l'hôpital quinze jours au total, pendant les quatorze mois correspondant au traitement par le radiophosphore.

OBSERVATION VIII

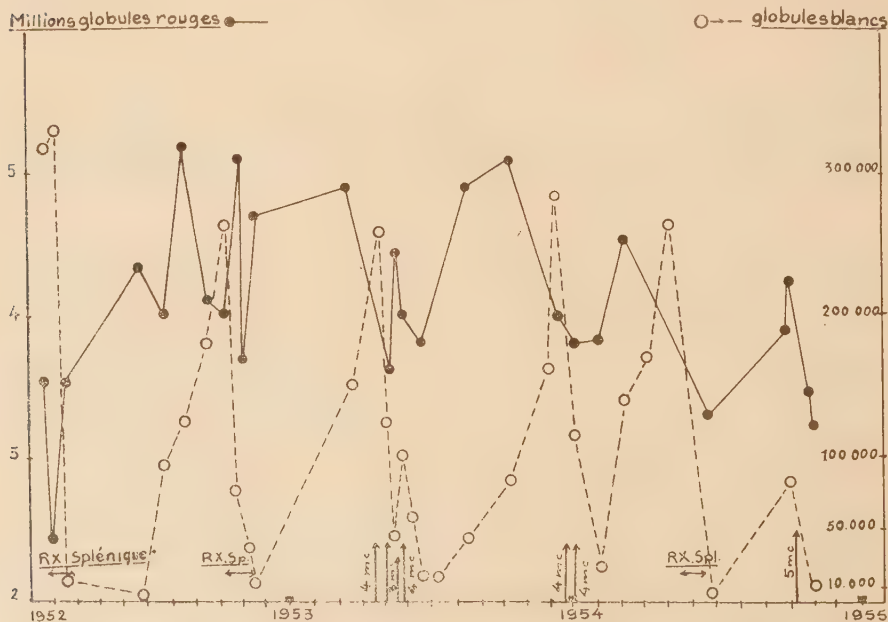
Mme Co..., 64 ans.

Début : décembre 1951, par de l'asthénie avec petit épisode fébrile.

La malade est traitée par radiothérapie splénique (2.850 r au total réparties sur 3 champs spléniques) en février 1952. Elle présentait avant l'irradiation 3.500.000 G. R., 318.000 G. B., avec 38 % de formes jeunes, la rate dépassait les fausses côtes de 4 travers de doigt. Après cette première série de rayons X, le chiffre des leucocytes a été ramené à 3.500, la splénomégalie a disparu, il ne restait que 3 éléments jeunes dans la formule, et l'état général avait été légèrement amélioré.

En septembre 1952, rechute hématologique avec une rate à peine perceptible ; on a pratiqué alors une irradiation de 1.500 r sur la rate et de 800 r sur le foie. Cette deuxième série de rayons X a fait disparaître les formes jeunes et a fait régresser complètement l'hypertrophie splénique, et amélioré sensiblement l'état général.

En avril 1953, il se produit une nouvelle rechute et la rate n'étant pas perçue, on a posé l'indication de radiophosphore ; celui-ci a entraîné une rapide amélioration de l'état général, mais l'amélioration hématologique a été longue à obtenir.



La maladie a été ainsi contrôlée par le P 32 jusqu'au milieu de l'année 1954, où l'on a pratiqué à nouveau de la radiothérapie splénique sur une rate à peine perceptible, mais, si l'amélioration hématologique a été spectaculaire, l'état général a continué d'évoluer dans le mauvais sens, et on a administré à nouveau, en novembre 1954, 5 mc qui ont ramené le chiffre des leucocytes de 80.200 à 10.000, et les formes jeunes de 24 à 1 %. Mais on a enregistré simultanément une légère atteinte de la lignée rouge et des plaquettes qui passent de 500.000 à 280.000. D'autre part, l'amélioration clinique n'a pas répondu à la réduction de la leucocytose, et la malade a été mise aux transfusions.

Intérêt. — L'absence de splénomégalie importante, puis ensuite la régression de la splénomégalie, ont été une indication de P 32. Ce dernier a toujours été bien supporté, et dans l'ensemble l'état général était mieux amélioré par l'isotope que par les rayons X.

A retenir aussi, actuellement, l'amélioration de l'hémogramme sans amélioration clinique.

Enfin, la numération des plaquettes a été systématiquement pratiquée et on a enregistré des fluctuations de leur taux peu significatives. Seules les trois dernières numérations ont montré une certaine atteinte de la lignée mégacaryocytaire parallèle à une atteinte légère de la série rouge.

OBSERVATION IX

Mlle de C..., 14 ans.

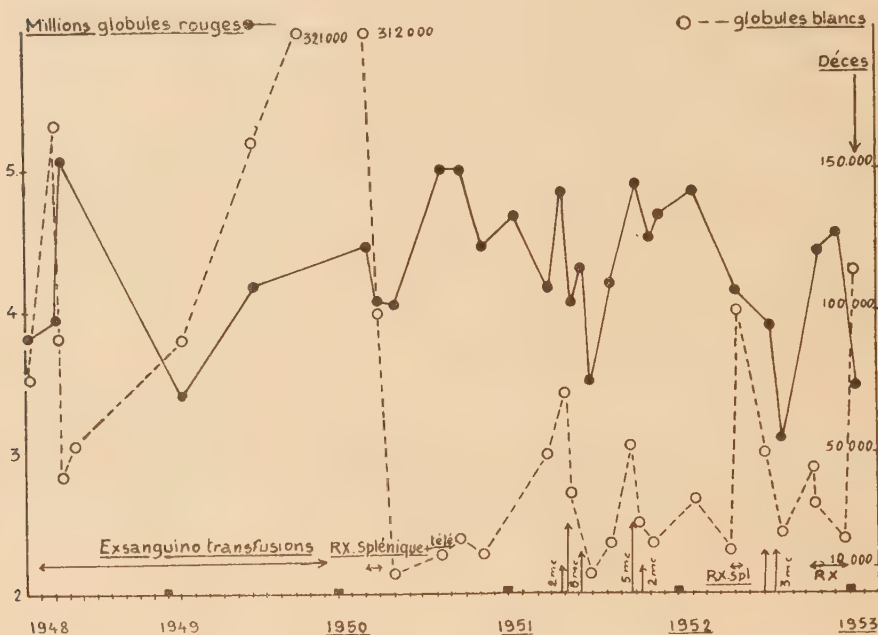
Début : juillet 1947, par des métrorragies.

Pendant deux années, cette malade a été traitée exclusivement par des exsanguino-transfusions, puis on a pratiqué, en mars 1950, 1.600 r spléniques (800 r en cinq séances sur chacun des 2 champs), complétés par 150 r en téléroentgenthérapie (1 m. 75, 6×25 r). A la suite de cette thérapeutique, le taux des leucocytes a été ramené à 8.200 avec normalisation complète de la formule; la rate qui dépassait les fausses côtes d'un travers de main n'a pas été influencée et l'état général bon au départ est demeuré stationnaire.

En avril 1951, alors que l'état général était devenu mauvais depuis janvier, on a essayé le P 32, 2 mc d'essai ont été pratiqués et ont entraîné des nausées et de l'asthénie pendant une semaine. Les deux prises suivantes, bien que mieux supportées, ont néanmoins entraîné de fortes nausées. Malgré tout, l'état général s'est amélioré lentement, de même que la numération des globules blancs et en juin 1951, on notait un chiffre de leucocytes égal à 7.400, chiffre le plus bas depuis le début de l'affection.

A partir du mois d'août 1951, l'état général s'est mis à baisser, la rate

a augmenté de volume, malgré le radiophosphore et en avril 1952, on a pratiqué 1.250 r sur la rate, tandis qu'une nouvelle tentative de P 32 en juillet 1952 a entraîné des malaises importants, faits de nausées, d'asthénie très nette et de céphalées violentes pendant une semaine. Aussi, en octobre on est revenu aux rayons X, mais la maladie était alors incontrôlable et la malade est morte en février 1953, après 68 mois de survie.



Intérêt. — Il s'agit d'une de nos plus longues survies, et pendant deux années, la seule thérapeutique utilisée a été l'exsanguino-transfusion.

Le radiophosphore, bien qu'ayant été le plus efficace sur le chiffre des leucocytes, a été mal supporté lors des six premières doses et très mal supporté à la septième.

OBSERVATION X

Mme Gir..., 22 ans.

Début : en mai 1951, par la découverte d'une splénomégalie.

On a pratiqué, en mai 1951, sur une rate qui atteignait les crêtes iliaques 4×100 r sur chacun des 3 champs spléniques, c'est-à-dire au total 1.200 r. A la suite de cette irradiation, les leucocytes sont passés de 620.000 à 18.000 et les formes jeunes de 34 %, dont 3 myéloblastes, à 19 %. Quant

à la rate, elle dépassait le rebord costal d'un peu moins d'un travers de main. L'état général, bon au départ, n'a pas été influencé.

En avril 1952, on a renouvelé 1.200 r sur la rate qui, dépassant les fausses côtes d'un travers de main, a régressé complètement à la suite de cette irradiation, tandis que la leucocytose à 64.000 tombait à 7.900.

En novembre 1952, on a enregistré une rechute purement hématologique, la rate n'étant pas palpable, si bien que l'on s'est orienté alors vers le P 32. La malade a reçu deux prises en novembre 1952, l'une de 5 mc, l'autre de 3 mc qui ont fait passer le chiffre des globules blancs de 112.000 à 19.000, et celui des globules rouges de 4.000.000 à 4.800.000. Il est à noter que les rayons X avaient eu également un retentissement favorable sur les globules rouges.

En septembre 1953, une rechute avec 170.000 leucocytes accompagnée d'une rate atteignant l'ombilic, a été traitée par 1.100 r en 3 champs spléniques. Le chiffre des leucocytes a été de 17.000 après le traitement, la rate ayant disparu mais deux mois après, une nouvelle rechute avec rate dépassant le rebord costal de 3 travers de doigt, tandis que le pourcentage des formes immatures était brusquement monté à 70 %, a fait préférer à nouveau le P 32. La malade a été alors perdue de vue, après 31 mois d'évolution.

Intérêt. — Efficacité de même ordre de la radiothérapie splénique et du P 32 ; dans les deux cas, chute leucocytaire, ascension du taux des globules rouges, amélioration de l'état général. Il est à noter que la première rémission due aux rayons X a été de 11 mois et que la rémission ayant succédé à l'administration des 8 premiers mc, a été de 8 mois. D'autre part, trois séries de rayons X ont nécessité une hospitalisation de 3 mois 1/2 et une année de traitement par le radiophosphore n'a demandé que 4 jours de séjour à l'hôpital.

OBSERVATION XI

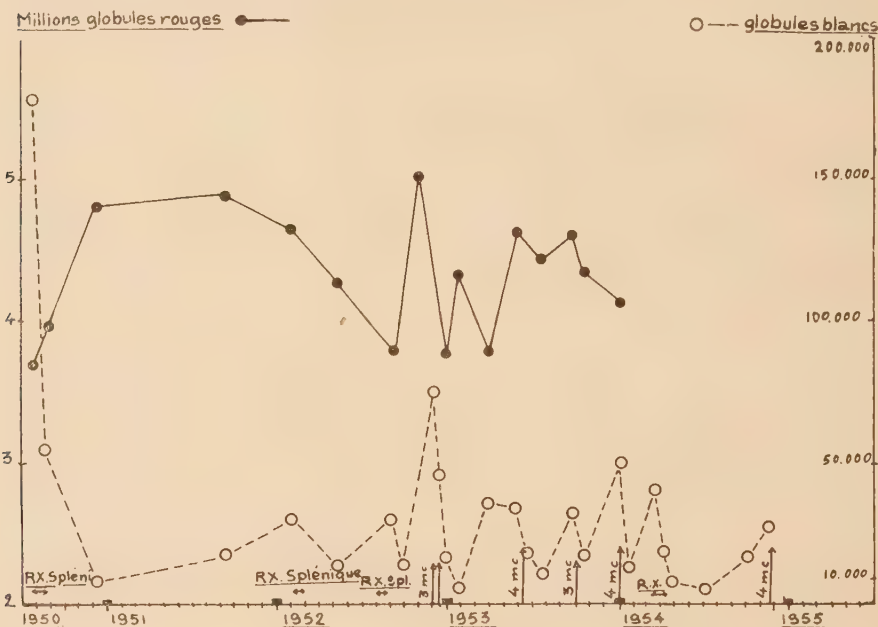
Mme Ro..., 43 ans.

Début : en juin 1950, par du purpura.

Le premier traitement est appliqué en juillet 1950, constitué par 3.200 r (16X200) répartis sur 3 champs spléniques. La leucocytose a été parfaitement réduite par cette première série de rayons X qui a entraîné une augmentation du chiffre des globules rouges et la disparition complète d'une splénomégalie qui atteignait au départ l'ombilic.

Après 2.100 r spléniques, utilisés pour réduire une rechute en janvier 1952, et 100 r de téléroentgenthérapie appliqués en août pour une deuxième rechute, on a commencé, en décembre 1952, à utiliser le radiophosphore.

Ce médicament s'est montré très efficace sur les globules blancs dont il a ramené le taux de 76.000 à 6.800 et sur la formule qu'il a normalisée, ce que les rayons X n'avaient pas permis d'obtenir. La rate n'était plus palpable après la deuxième dose et l'état général est devenu bon après cette même dose alors que la première avait entraîné quelques nausées pendant deux jours. La maladie a été ainsi contrôlée par le radiophosphore de décembre 1952 à mars 1954 ; à cette époque une rechute avec grosse rate a été réduite par 1.800 r spléniques (9×200) et la rémission a duré 6 mois. En novembre 1954, on est revenue au P 32. L'évolution est déjà de 54 mois.



Intérêt. — Bons résultats des rayons X et du P 32. La malade déclare ne pas s'apercevoir de sa maladie, son état général est actuellement excellent et son activité normale. Seule la téléroentgenthérapie d'avril 1952 a été suivie d'une petite baisse de l'état général.

OBSERVATION XII

M. Mel..., 35 ans.

Début : en septembre 1949, par de l'asthénie.

Ce malade a été traité dans différents hôpitaux, de février 1950 à décembre 1951, par trois séries de rayons X. La première de 2.600 r en 2 champs spléniques, a ramené le chiffre des globules blancs de 227.000 à 4.000 avec

régression d'une rate débordant, avant le traitement, le rebord costal de 4 travers de doigt. L'état général, mauvais au départ, était moyen après l'irradiation.

Deux doses de radiophosphore ont été administrées, l'une en juin 1952, l'autre en juillet 1952. Notons que la première, de 5 mc, a fait passer le chiffre des leucocytes de 80.400 à 15.000 avec un gain de 500.000 globules rouges. La rate, qui atteignait l'ombilic, a été ramenée, par cette dose, à une hypertrophie inférieure à un travers de main.

Mais le malade a été perdu de vue et nous avons appris qu'il était décédé en décembre 1952 après une survie de 39 mois.

Intérêt. — Il est pratiquement nul concernant le P 32 dont le malade n'a reçu que deux prises, après trois années d'évolution de sa maladie.

OBSERVATION XIII

M. Jan... 19 ans.

Début : mai 1952, par la découverte d'une splénomégalie au Conseil de Révision.

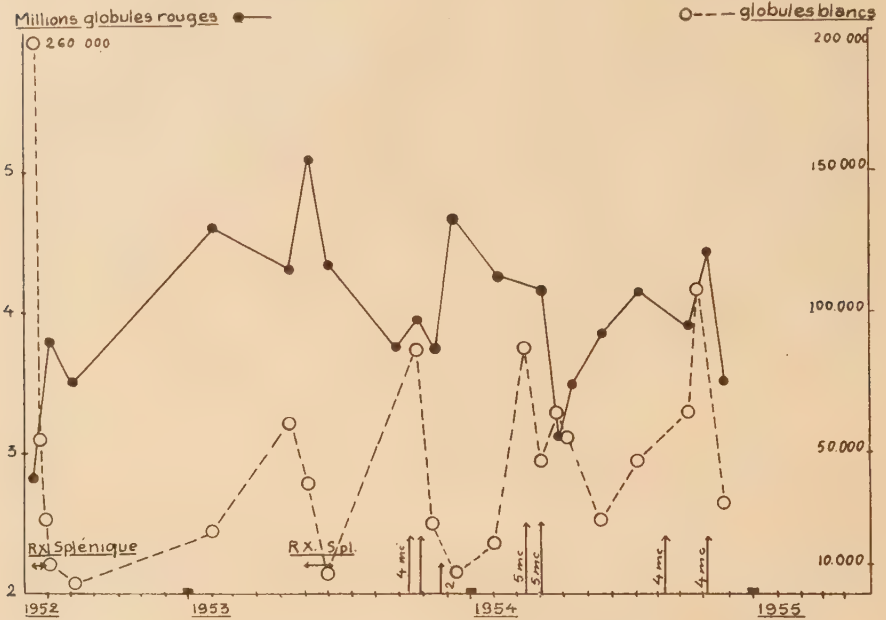
De juin 1952 à septembre 1953, on a pratiqué une fois 1.850 r sur la rate en 2 champs en juin 1952, puis 1.500 r sur un champ en mai 1953. La rate, énorme au départ, n'était plus palpable après la première irradiation. La leucocytose était passée de 260.000 à 3.400 pendant le même temps et les formes jeunes de 52 à 7 %, avec une amélioration très nette de l'état général.

Après avoir réduit la deuxième rechute en mai 1953 par une irradiation de 1.500 r sur un champ splénique, la rate atteignant les crêtes iliaques, on a traité pour la première fois, l'affection par le P 32, à l'occasion de la troisième rechute, c'est-à-dire en septembre 1953.

Le graphique précise l'influence heureuse de l'isotope qui, après trois prises, a réduit le chiffre des globules blancs de 73.000 à 8.800, avec un gain de 900.000 globules rouges. Quant à la rate, elle dépassait, au moment de cette rechute, le rebord costal seulement de 3 travers de doigt et c'est son peu d'augmentation de volume qui avait fait poser l'indication de phosphore. Celui-ci, d'ailleurs, après trois prises, a fait diminuer son hypertrophie de moitié, l'état général ayant été très heureusement influencé par ailleurs.

Mais il convient de noter que trois jours après l'administration d'une nouvelle dose de P 32, en avril 1954, le malade a présenté un ictère franc qui a duré trois semaines avec une température élevée pendant une semaine. Les doses suivantes n'ont donné lieu à aucun accident, et actuellement, en décembre 1954, le malade exerce normalement sa profession avec 32.000 leu-

cocytes et 23 % d'éléments jeunes, après une évolution actuellement de 31 mois.



Intérêt. — C'est essentiellement l'apparition d'un ictère trois jours après une prise de 5 mc de P 32.

Il convient également de remarquer qu'une année de contrôle de la maladie par les rayons X a nécessité 2 mois 1/2 d'hospitalisation, alors qu'une année et demie de thérapeutique radioactive n'a pas obligé le malade à séjourner un seul jour à l'hôpital.

OBSERVATION XIV

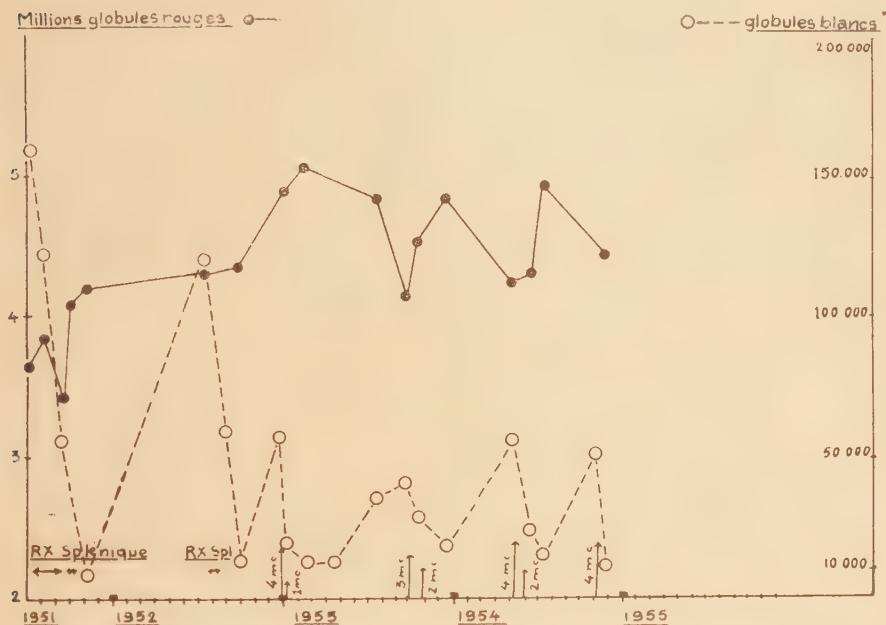
M. S. A., 14 ans.

Début : juillet 1951, par la découverte fortuite de l'affection grâce à un examen sanguin-systématique.

De juillet 1951 à décembre 1952, le malade a été traité par trois séries de radiothérapie splénique. La rate, qui dépassait les fausses côtes de 3 travers de doigt, n'était plus perceptible en novembre 1951, après la deuxième série de rayons X.

En décembre 1952, une rechute hématologique accompagnée d'une rate à peine palpable, a fait poser l'indication de radiophosphore. Comme le montre le graphique, le malade a reçu régulièrement du P 32, depuis cette

date, avec une action très favorable de la thérapeutique sur le taux des leucocytes. L'état général a été très heureusement influencé, et en novembre 1954, il était excellent, après 41 mois d'évolution.



Intérêt. — Il s'agit d'une leucémie myéloïde à petite rate, contrôlée par le radiophosphore d'une manière très satisfaisante. La survie de ce malade, actuellement en bon état apparent, est déjà supérieure à la survie moyenne.

OBSERVATION XV

Mme Ber..., 39 ans.

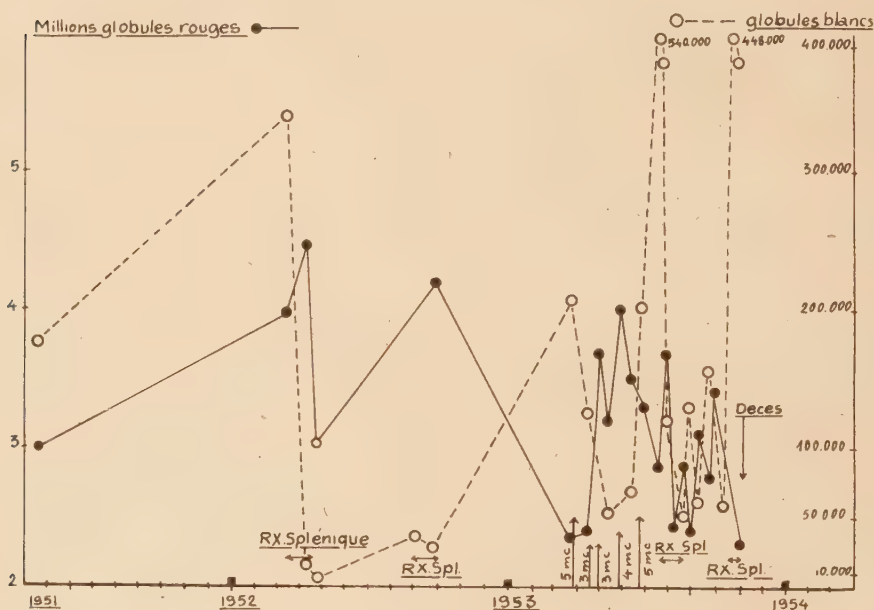
Début : avril 1951, par la découverte d'une splénomégalie.

Avant le traitement, on notait 3.970.000 G. R., 340.000 G. B., avec 51 % de formes immatures, un état général médiocre et une rate gigantesque remplissant presque tout l'abdomen. Après 1.500 r sur la rate (mars 1952) (10×150 r) il ne restait plus que 5.800 G. B. et 3 % de formes jeunes. L'état général n'était cependant pas amélioré et la rate dépassait encore l'ombilic.

On a enregistré deux rechutes au cours de la première année de traitement. La première a été réduite hématologiquement par 1.050 r spléniques et la deuxième a été traitée par le P 32. Le graphique montre l'augmentation du chiffre des globules rouges mais une insuffisante diminution du taux des

leucocytes, dont le nombre a augmenté après la quatrième prise, alors que la rate ne dépassait plus les fausses côtes que d'un travers de main.

En juillet 1953, devant le peu d'efficacité du radiophosphore, on est revenu à la radiothérapie, mais il est à noter qu'après 4.050 r sur la rate (9×100 , 5×150 , 2×200 , sur un seul champ splénique) on a constaté une tendance aux hémorragies avec hémorragie conjonctivale associée à une hypoplaquettose à 30.000 et à une efflorescence de lésions leucémiques cutanées. La maladie est devenue incontrôlable, malgré une ultime tentative de rayons X en novembre 1953, et la malade est morte de transformation aiguë en octobre 1953, après 31 mois de survie.



Intérêt. — L'état général n'a pratiquement été amélioré par aucune thérapeutique et la rate, énorme dès le départ, est toujours demeurée hypertrophiée.

Un fait intéressant à remarquer est l'apparition d'hémorragies avec diminution des plaquettes après 4.050 r, pratiqués, semble-t-il, trop tôt après 16 mc de radio-phosphore.

OBSERVATION XVI

M. Gue..., 40 ans.

Début : septembre 1951, par de l'asthénie.

Le malade a été traité de décembre 1951 à décembre 1953 par cinq

séries de radiothérapie splénique et une série de téléroentgenthérapie. Nous n'avons pu retrouver le détail des numérations initiales de ce malade. Nous savons cependant que les trois premières séries ont eu une bonne efficacité, et qu'une radio-résistance nette a été constatée en décembre 1953.

Le malade a reçu trois prises de 5 mc chacune en décembre 1953 et en janvier 1954. Les leucocytes, après la première dose, sont passés de 243.000 à 80.000, les formes jeunes de 38 % à 26 %, la rate qui atteignait les crêtes iliaques a régressé jusqu'à l'ombilic, et l'état général a été très passagèrement amélioré. Le malade est mort en mai 1954 après une survie de 30 mois.

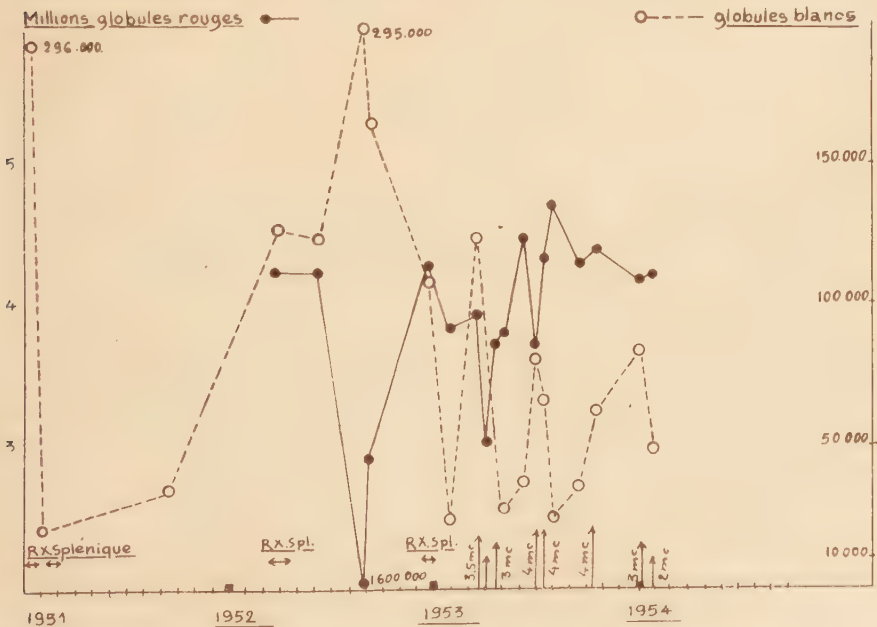
Intérêt. — Efficacité peu appréciable du P 32 administré tardivement : petite amélioration de l'état général, légère régression splénique, mais hémogramme peu modifié.

OBSERVATION XVII

Mme Lar..., 69 ans.

Début : septembre 1950, par des douleurs osseuses avec asthénie.

De janvier 1951 à janvier 1953, on a pratiqué quatre séries de radiothérapie splénique, à la suite desquelles le chiffre des leucocytes le plus bas obtenu a été de 21.000. L'état général, médiocre avant le début du traitement, est devenu bon après la première série de rayons X qui a été bien



supportée. Les séries suivantes ont été mal tolérées et l'état général à nouveau médiocre en septembre 1951, n'a jamais été amélioré à la suite des trois séries radiothérapiques suivantes. Quant à la rate, elle a disparu complètement derrière les fausses côtes, seulement après la quatrième série d'irradiation.

En avril 1953, devant l'absence de grosse rate, on a essayé le radiophosphore. Celui-ci, comme le montre la courbe, n'a jamais pu faire baisser la leucocytose en dessous de 27.000. Par contre, il a rapidement amélioré l'état général, et après chaque prise, on a vu légèrement remonter le chiffre des globules rouges. La rate, que la dernière série de rayons X avait fait disparaître complètement derrière les fausses côtes, n'a jamais réapparu pendant toute la durée du contrôle de la maladie par le P 32.

Par contre, il convient de rapporter que l'isotope a été mal supporté lors de la sixième et de la septième prise, ayant entraîné pendant trois jours un état nauséux avec perte de l'appétit et douleur splénique.

La malade a été perdue de vue en janvier 1954. Elle avait alors 41 mois de survie.

Intérêt. — Forme hématologiquement difficile à réduire, à la fois par les rayons X et par le radiophosphore.

La radiothérapie a été mal supportée à partir de la deuxième série, et le P 32, bien qu'il ait eu une influence heureuse sur l'état général, a été accompagné de petits incidents d'intolérance, à partir de l'administration de la sixième dose.

OBSERVATION XVIII

Mme Gue..., 26 ans.

Début : en juin 1949, par de l'asthénie et des douleurs spléniques.

Une première série de radiothérapie splénique a été pratiquée en juillet 1949, abaissant la leucocytose de 275.000 à 15.000 et normalisant complètement une formule qui contenait pourtant 52 % de formes jeunes dont un myéloblaste.

En avril 1950, on a pratiqué trois séances de téléroentgenthérapie et en novembre 1950, 7 séances de rayons X sur la rate. Mais une rechute, trois mois seulement après la fin du dernier traitement, a fait poser l'indication de P 32. Le graphique montre l'action très nette de l'isotope sur la leucocytose, l'ascension contemporaine des globules rouges avec un gain de 1.400.000 en trois mois après 9,5 mc. Par ailleurs, la formule leucocytaire, qui comportait 56 % de formes immatures avant l'administration de P 32 en janvier 1951, a été normalisée complètement en avril 1951. La malade est morte en novembre 1952, alors que nous l'avions vue en juin avec 5.800 globules blancs, dont 14 % d'éléments jeunes.

OBSERVATION XIX

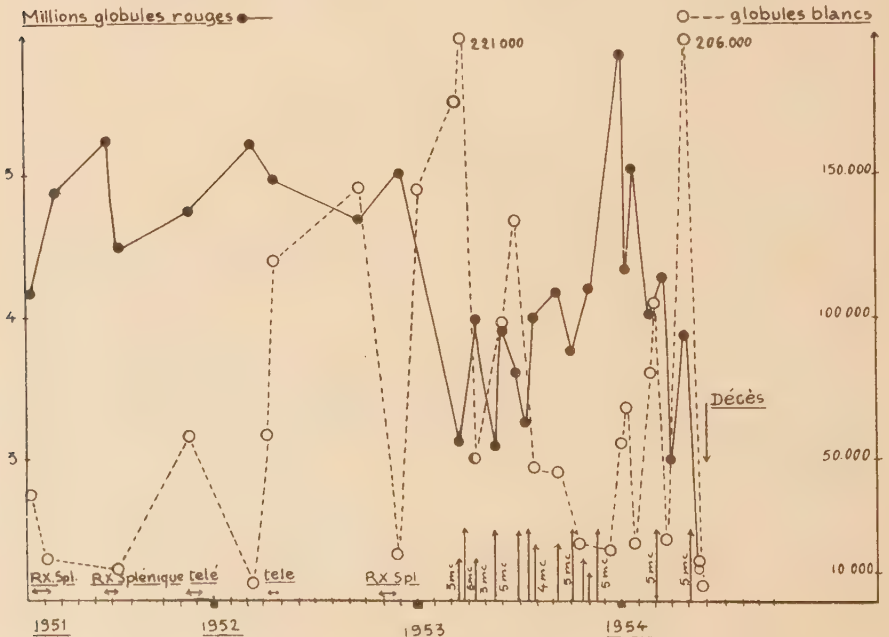
M. Sar..., 43 ans.

Début : février 1951, par de l'asthénie.

Avant tout traitement, le malade se présentait avec 4.150.000 G. R., 38.000 G. B., dont 5 % de formes jeunes, et une rate atteignant l'ombilic. Pendant deux années, de janvier 1951 à janvier 1953, l'affection a été traitée par quatre séries de radiothérapie splénique (avec, en plus, quelques séances sur le sternum en octobre 1952), et par une série de téléroentgentherapie en novembre 1951.

L'état général a été très peu amélioré au cours de ces deux années de rayons X. La splénomégalie a régressé de moitié, mais en janvier 1953, elle atteignait les crêtes iliaques.

En février 1953 on a posé l'indication de P 32 du fait de la persistance de l'asthénie, et d'un mauvais état cutané de la région splénique (outre la téléroentgentherapie, la malade avait reçu 10.000 r sur la rate en deux ans répartis sur 2 champs). Au moment de l'administration de la première dose, on notait 3.120.000 G. R., 176.000 G. B. et 40 % de formes jeunes. Le P 32 a été très bien supporté. Son action sur les leucocytes a été lente malgré la rapide amélioration de l'état général : en janvier 1953, le malade était très asthénique, sans activité et en janvier 1954, après une année de radio-phosphore, son activité était normale, et la rate dépassait le rebord costal seulement de 3 travers de doigt, alors qu'avant l'isotope elle atteignait les crêtes iliaques.



de doigt le rebord costal. En trois semaines, après une seule dose, la rate a disparu sous les fausses côtes et l'état général est devenu rapidement excellent. La maladie a été ainsi contrôlée par le P 32 pendant toute l'année 1954. L'isotope a été très bien supporté, et il a permis au malade d'avoir une activité normale malgré un chiffre leucocytaire assez élevé.

Intérêt. — C'est celui de l'utilisation successive et logique des deux thérapeutiques. Au départ, la rate étant énorme, on a préféré l'irradiation splénique, puis, alors que son hypertrophie était modérée, on a utilisé le radiophosphore.

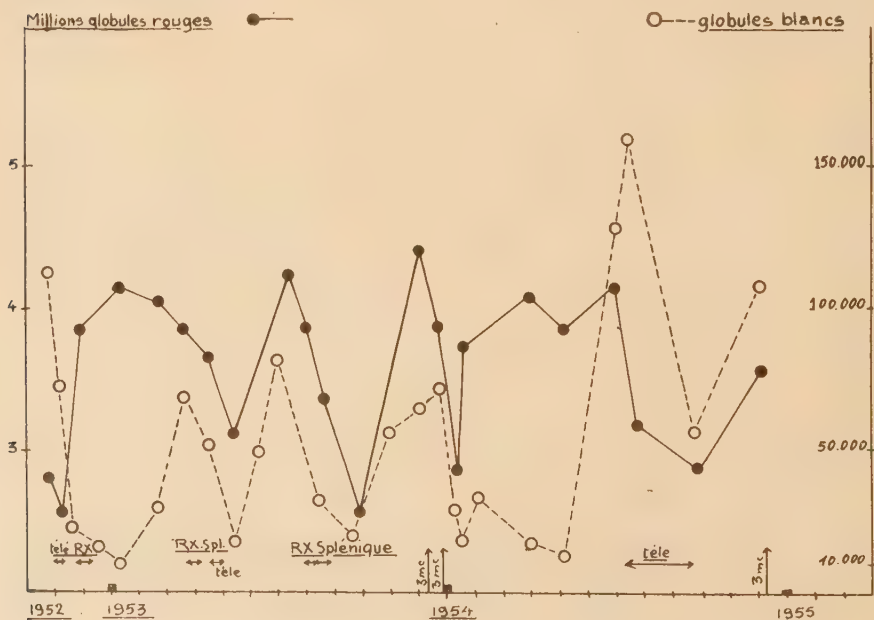
L'efficacité des deux modes de traitement a été analogue, avec un état général bon pendant le contrôle de la maladie par les rayons X et un état général excellent pendant l'utilisation du radiophosphore.

OBSERVATION XXI

Mlle Car..., 35 ans.

Début : septembre 1952, par la découverte d'une splénomégalie.

En octobre 1952, on a commencé à traiter cette malade par de la télé-roentgenthérapie totale, après 150 r on a dû interrompre car les rayons X ont été d'emblée très mal supportés entraînant les manifestations du « mal



des rayons ». On a pratiqué alors 150 r sur la rate responsable également de réactions désagréables. En 1953, on a eu recours à la radiothérapie splénique et à la téléroentgenthérapie. Cette dernière a été très mal supportée et a entraîné une diminution de 500.000 globules rouges.

Pendant cette première année de radiothérapie, l'état général n'a jamais été bon. Quant à la rate, elle dépassait avant tout traitement le rebord costal de 3 travers de doigt, et a disparu après la troisième série de rayons, pour réapparaître à partir de juin 1953, mais toujours sans dépasser les fausses côtes de plus de 3 travers de doigt.

On a commencé le P 32 en décembre 1953 : la première dose de 3 mc a entraîné pendant cinq jours un état nauséeux, tandis que deux jours après l'absorption de la troisième dose, également de 3 mc, on a enregistré l'apparition d'un ictère. Si bien que l'on s'est contenté de traiter la maladie de décembre 1953 à juillet 1954, uniquement par des transfusions.

En août 1954, quatre séances de téléroentgenthérapie ont fait passer le taux des globules blancs de 3.500.000 à celui de 2.850.000. En décembre 1954, une nouvelle rechute à 108.000 globules blancs a fait reprendre le P 32. La maladie évolue depuis 26 mois.

Intérêt. — La téléroentgenthérapie a été très mal supportée par la malade, entraînant de plus chaque fois un peu d'anémie.

— Le P 32 n'a pas été utilisé d'une manière suffisamment suivie pour permettre d'aboutir à des conclusions sur son efficacité, mais il faut noter l'apparition d'un ictère trois jours après la prise du radiophosphore.

— Contrairement à ce que l'on observe habituellement, le traitement par les radiations a toujours été nocif pour les globules rouges sauf au début.

OBSERVATION XXII

Mme Per..., 38 ans.

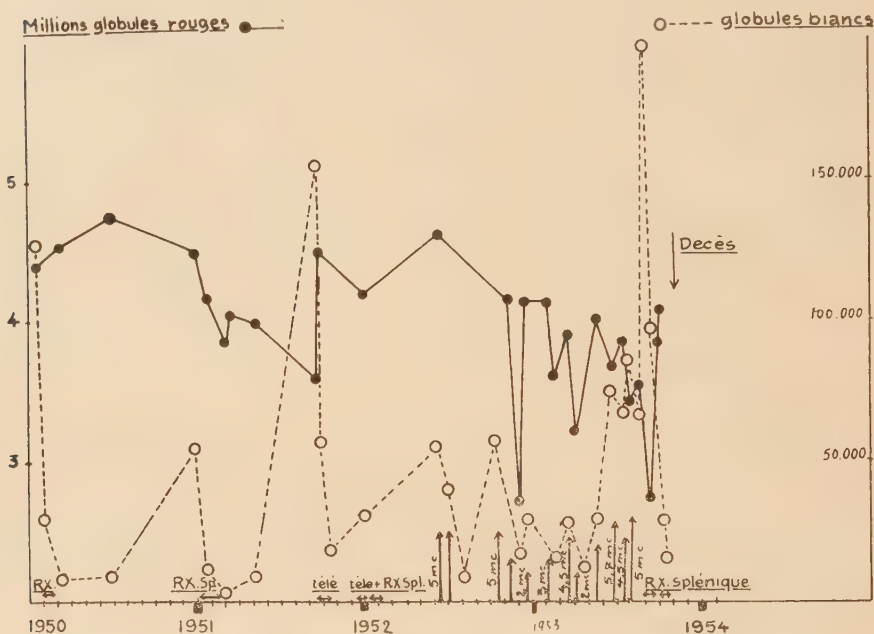
Début : janvier 1949, par de l'asthénie.

Avant la première série de rayons X en janvier 1950, on notait 4.400.000 G. R., 128.000 G. B., dont 47 % de formes jeunes, un état général médiocre, une rate à l'ombilic.

Le graphique montre l'excellente efficacité des rayons X pendant 14 mois, tandis que l'état général était bon et que la rate diminuait peu à peu de moitié.

En juin 1952, on a commencé le radiophosphore : il s'est montré efficace en normalisant la formule leucocytaire en décembre 1952 après 18 mc, tandis que la rate débordait encore le rebord costal de 4 travers de doigt.

A partir de juillet 1953, le radiophosphore a perdu de son efficacité, l'état général a baissé, la rate a augmenté de volume jusqu'à l'ombilic et une nouvelle tentative de radiothérapie splénique a eu des résultats heureux, mais la malade est morte de complications pulmonaires intercurrentes en novembre 1953.



Intérêt. — Les rayons X et le P 32 ont été, dans l'ensemble, mal supportés.

— Il convient de remarquer que les rayons X, qui avaient perdu de leur efficacité, ont été à nouveau actifs après une année de traitement au P 32.

OBSERVATION XXIII

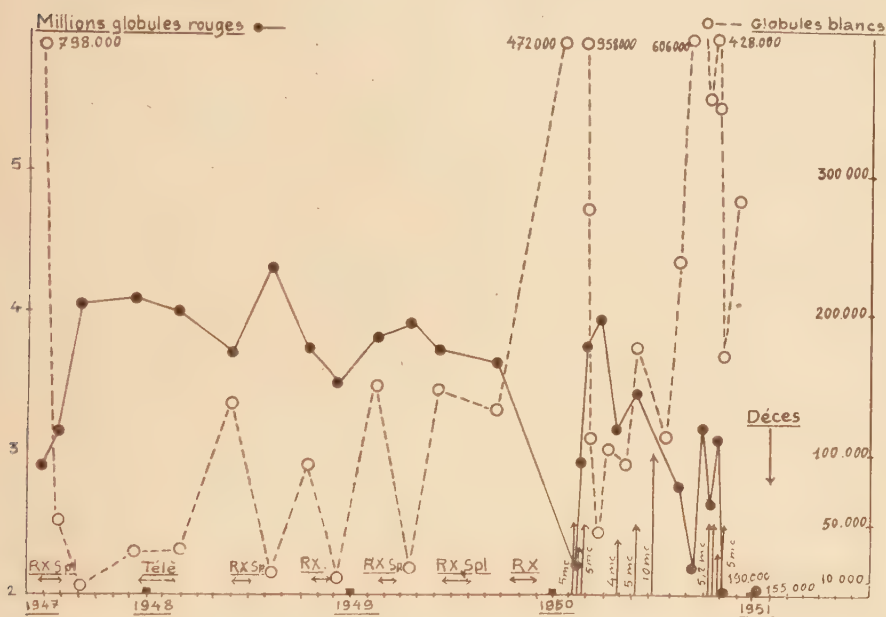
M. Duf..., 16 ans.

Début : mars 1947, par des douleurs spléniques.

On a pratiqué 1.800 r sur la rate en juillet 1947, et avant ce traitement, on notait une anémie à 2.910.000, une hyperleucocytose à 798.000, dont 61 % de formes jeunes avec 2 myéloblastes. Le volume de la rate n'a pu être précisé à ce stade de la maladie. Après cette première irradiation, il ne restait plus que 7.000 leucocytes et 5 % d'éléments immatures, avec un gain de 1.140.000 G. R. Nous n'avons pu préciser dans cette observation, les fluctuations de l'état général au début de l'affection.

Les rechutes, qui ont suivi, ont été traitées par 200 r en téléroentgenthérapie, en décembre 1947, et 1.700 r sur la rate en juillet 1948. Mais à partir de cette date, il a fallu tous les quatre mois recommencer la radiothérapie splénique : 2.000 r en octobre 1948, 1.800 r en février 1949, 1.800 r également en juin 1949 et en octobre 1949.

On a posé l'indication de radiophosphore en février 1950, les dernières séances de rayons X ayant été très mal supportées, et la rechute immédiate. L'état général était très mauvais. Après 5 mc, on a enregistré une augmentation du chiffre des leucocytes, qui ont passé de 472.000 à 958.000, suivi



d'une baisse rapide aboutissant à 44.000, le mois suivant après 13,5 mc au total. A la même date, l'état général, mauvais avant l'administration de l'isotope, était devenu bon.

Mais rapidement, la maladie est devenue incontrôlable et le malade est mort en janvier 1954 après une survie de 46 mois.

Intérêt. — Cette observation montre l'action du P 32 chez un malade radio-résistant après 7 séries de rayons X spléniques. L'isotope a été bien supporté et a permis une rémission partielle de 5 mois avec une amélioration nette d'un état général sur lesquels les rayons X n'avaient plus d'action bienfaisante.

OBSERVATION XXIV

Mme Bon..., 41 ans.

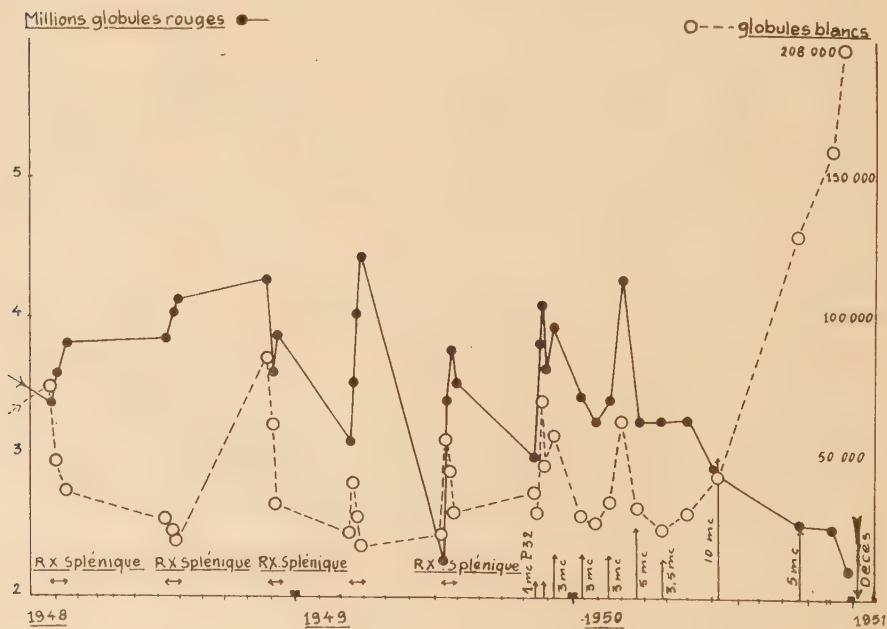
Début : mai 1947, par de l'asthénie.

Avant tout traitement, on notait 3.600.000 G. R., 112.000 G. B., avec 61 % d'éléments jeunes. La rate dépassait les fausses côtes d'un travers de main, l'état général était médiocre. On a pratiqué 600 r sur la rate en juillet 1947, puis à nouveau 600 r en février 1948 sur une rate qui remplissait, à cette date, toute la fosse iliaque. Cette deuxième série a ramené la rate à une hypertrophie de 4 travers de doigt, tandis que l'état général de médiocre devenait bon.

En juillet 1948, en décembre 1948, en mai 1949 et en juillet 1949, on a pratiqué chaque fois 1.800 r sur la rate répartis sur 3 champs. Les 3 premières séries ont donné de bons résultats, mais à partir de la quatrième il n'en a plus été de même, et les séries ont dû être renouvelées tous les trois mois, et à la sixième, l'affection était devenue radio-résistance.

Devant cette radio-résistance, on a essayé le radiophosphore. Mais malgré des doses répétées, la rate n'a pas été influencée, tandis qu'on a observé des oscillations des leucocytes, dont il a été difficile de réduire le nombre.

Par contre, l'état général a été très amélioré (la radiothérapie avait également eu au début une bonne efficacité dans ce sens) et en janvier 1950, après 2 ans et demi d'évolution, la malade avait une activité normale. A partir d'octobre 1950, s'est produit une rechute terminale avec mort en janvier 1951, après une survie de 44 mois.



Intérêt. — Cette observation met en évidence l'apparition d'une radio-résistance survenue après 6 séries de radiothérapie splénique, représentant au total 8.400 r répartis sur 3 champs.

Le P 32, bien supporté, n'a cependant pas suffisamment réduit l'affection, mais cette malade a été une des premières traitées par nous par le P 32, et il nous apparaît aujourd'hui que les doses utilisées, et notamment les premières, ont été insuffisantes.

Deux années de rayons X ont nécessité 4 mois d'hospitalisation, 14 mois de P 32 ont fait séjourner la malade 24 jours à l'hôpital. Mais à cette période de notre expérience, nous avions une moins grande tendance qu'actuellement à traiter les malades d'une manière ambulatoire.

OBSERVATION XXV

M. Gir..., 24 ans.

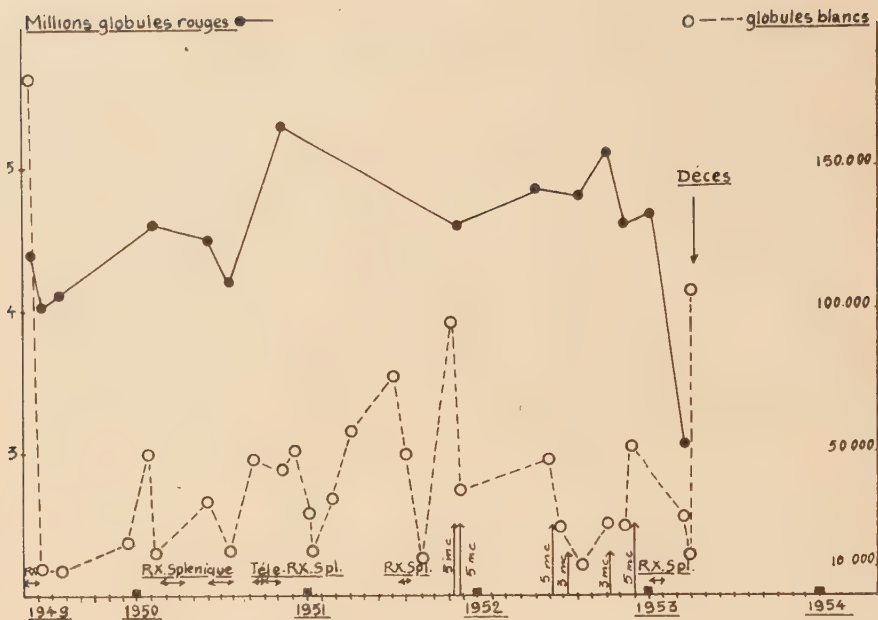
Début : par la découverte d'une splénomégalie à l'occasion d'un examen systématique en avril 1949.

En avril 1949, une première série de RX spléniques a été pratiquée (1.500 r sur chacun des 2 champs spléniques), mais a été très mal tolérée, et a entraîné de l'anorexie pendant deux mois. La rate qui atteignait l'ombilic n'a pas été influencée par cette première irradiation.

3 rechutes en 1950, et 2 rechutes en 1951 ont été traitées successivement par 1.200 r spléniques, puis par 1.400 r, ensuite par une association de 40 r en semi-téléroentgenthérapie et de 400 r sur le sternum, puis par 800 r sur la rate en juillet 1951.

La maladie a été ainsi assez bien contrôlée jusqu'en novembre 1951. A cette époque, on a essayé le P 32 et pour la première fois depuis le début de la maladie, on a constaté une disparition complète de la splénomégalie, mais surtout l'efficacité sur l'état général a été remarquable. Nous avons pu préciser que de juin 1949 à juin 1952, période pendant laquelle la maladie a été contrôlée par les rayons X, le malade n'avait eu aucune activité professionnelle, alors que dès l'utilisation du P 32, celle-ci a été absolument normale, et cela pendant six mois consécutifs, jusqu'en janvier 1953.

En janvier 1953, on a enregistré une petite baisse de l'état général et l'on a pratiqué 800 r sur la rate. Cette irradiation a été mal supportée et a déclenché de violentes douleurs osseuses. En avril 1953, le malade, qui présentait 80 % de myéloblastes, est mort dans un tableau d'hémorragie méningée.



Intérêt. — Il réside principalement dans l'opposition entre l'activité professionnelle nulle du malade pendant la période du traitement de sa leucémie par les rayons X et son activité normale pendant le contrôle de sa maladie par le P 32 administré pour tant 3 ans et 7 mois après le début.

OBSERVATION XXVI

M. Pier..., 56 ans.

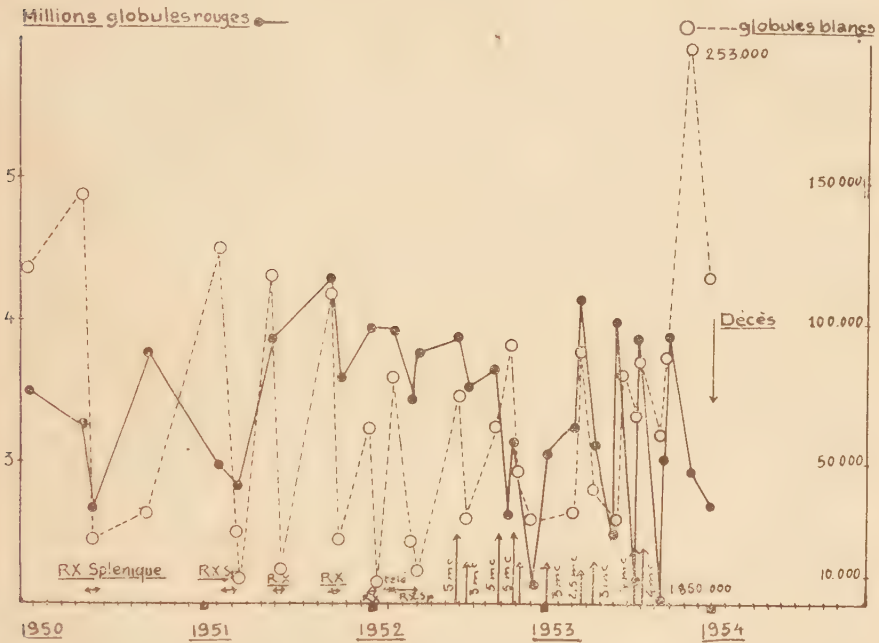
Début : octobre 1949, par de l'asthénie avec amaigrissement.

Avant la première série de rayons X spléniques, ce malade présentait 3.280.000 G. R., 144.200 G. B., 9 % de cellules jeunes, une rate dépassant le rebord costal d'un travers de main et un état général médiocre.

Le graphique montre que la radiothérapie a été assez efficace sur la numération, tandis que la formule a été normalisée en mars 1951 avec disparition, à la même date, de la splénomégalie. Mais trois rechutes au cours de l'année 1951 et des poussées thermiques enregistrées au cours de chaque série de rayons X ont fait interrompre l'irradiation locale et essayer la télé-roentgenthérapie. Celle-ci (12×20 r), bien qu'elle ait réduit la leucocytose, a été extrêmement mal tolérée et a dû être suivie de transfusion.

On a commencé le P 32 en juin 1952 : son action sur les globules blancs a été beaucoup moins évidente que celle des rayons X. Par contre, l'état

général a été rapidement influencé, l'amaigrissement qui avait suivi l'utilisation de la téléroentgentherapie ne s'est pas poursuivi, et au contraire le malade a repris du poids. A partir de mars 1953, la moelle s'est appauvrie. Le malade est mort en décembre 1953 dans des manifestations hémorragiques.



Intérêt. — Cette observation montre la succession de trois thérapeutiques : irradiation splénique, téléroentgentherapie et radiophosphore. La première a entraîné des poussées thermiques, la seconde a été très mal supportée, la troisième a été bien tolérée.

Par l'utilisation de ces trois procédés de traitement on a obtenu une survie de 50 mois, très supérieure à la survie moyenne.

OBSERVATION XXVII

M. Da..., 35 ans.

Cette observation est celle dont la fiche d'enquête est reproduite au début de ce travail, comme exemplaire type. Aussi, ne ferons-nous pas ici le graphique de l'évolution des numérations.

Mais, notre enquête s'arrêtait au 1^{er} janvier 1954, nous compléterons ici

les renseignements qu'elle nous apporte par l'étude de l'évolution de la maladie au cours de l'année 1954.

On peut constater sur le tableau reproduit que le P 32 a été administré après quatre années d'évolution de la maladie et qu'il a eu une action assez minime sur les leucocytes, bien qu'ayant amélioré l'état général. Le malade est mort de transformation aiguë après une ultime tentative de radiothérapie. Temps de survie : 50 mois.

Intérêt. — Dans cette observation, le P 32, utilisé tardivement, n'a eu qu'une efficacité réduite, améliorant passagèrement l'état général et seulement à la suite de la première dose.

OBSERVATION XXVIII

Mme Gau..., 46 ans.

Début : août 1948, par des ecchymoses et de l'asthénie.

Un premier traitement de radiothérapie splénique a été appliqué en mars 1949 (2.800 r). Après cette irradiation, la rate a disparu rapidement sous les fausses côtes. On a noté une reprise de poids, tandis que le nombre des leucocytes passait de 360.000 à 21.000 et celui des globules rouges de 3.860.000 à 4.525.000.

Les différentes rechutes ont été contrôlées par 1.000 r spléniques en novembre 1949, 45 r de téléroentgenthérapie en avril 1950, 1.000 r spléniques en mai 1950, etc., jusqu'en août 1951. A cette date, l'état général, qui était bon, est devenu très mauvais. La rate s'est mise à augmenter de volume, malgré une irradiation de 400 r en août avec, en plus, 45 r de téléroentgenthérapie et une irradiation de 1.000 r en octobre.

On a commencé le P 32 en février 1952, alors que la rate atteignait les crêtes iliaques et qu'il y avait une leucocytose à 124.000, dont 36 % de formes jeunes. Après 3 doses (au total 9 mc) il restait seulement 8.200 leucocytes, tandis que la rate diminuait jusqu'à un travers de main au delà du rebord costal en l'espace de deux mois. L'état général s'est amélioré peu à peu et de très mauvais en août 1951, il est devenu bon en mars 1952. Des douleurs spléniques sont apparues alors en avril et l'on a pratiqué à nouveau 200 r sur la rate. L'effet en a été néfaste, car on a assisté à une chute importante des globules rouges et à une augmentation du nombre des leucocytes. La malade est morte d'anémie en mai 1952.

Intérêt. — Cette observation montre l'efficacité du P 32 dans le cas d'une leucémie devenue radio-résistante et elle semble mettre en évidence une prolongation de survie de 2 à 3 mois, par l'utilisation du radiophosphore après épuisement de l'activité des rayons X.

OBSERVATION XXIX

M. Ric..., 32 ans.

Début : octobre 1949, par de l'asthénie.

Le malade a été traité, de mai 1950 à mai 1953, par 9 séries de radiothérapie splénique, avec, en plus, 850 r sur le sternum à la huitième et 1.000 sur le même os à la neuvième série. Dans l'ensemble, l'état général était satisfaisant du fait de ce traitement, mais l'efficacité faible des dernières séries de rayons X et le rapprochement des rechutes ont fait essayer le P 32 en janvier 1954.

5 mc ont fait passer le chiffre des leucocytes de 109.000 à 6.700 et les formes jeunes de 23 à 12 %. Mais cette diminution des globules blancs a correspondu aussi, à l'administration de streptomycine chez ce malade bacillaire et nous ne pouvons attribuer cette action sur la leucocytose au radiophosphore sans risque d'erreur. La deuxième prise de 3 mc en février a été inefficace et le malade est mort en février 1954, après une survie de 52 mois.

Intérêt. — Deux prises de radiophosphore ne permettent pas de se faire une idée de l'influence de la thérapeutique radioactive sur la maladie, par ailleurs, longtemps bien contrôlée par les rayons X.

OBSERVATION XXX

M. Mog..., 33 ans.

Début : par de l'asthénie et des douleurs osseuses en mars 1948.

Le malade a été traité pendant 5 ans par radiothérapie splénique avec 9 séries au total. On a enregistré une bonne efficacité hématologique mais l'état général n'a jamais été meilleur que médiocre.

Le P 32 a été essayé tardivement, alors que la moelle était déjà pauvre. Le malade a reçu seulement au total 13 mc, l'action de l'isotope a été favorable mais fugace, et le malade est mort d'hémorragie cérébrale en juillet 1952, après une survie de 51 mois.

Intérêt. — Comme dans le cas de l'observation précédente, le radiophosphore a été administré trop tardivement pour apporter des enseignements intéressants, et bien que nous possédions le dossier complet de ce malade, comme d'ailleurs celui du précédent, nous ne pensons pas devoir ici, dans ce chapitre réservé au radiophosphore, insister davantage.

V. — DISCUSSION

Action sur les globules rouges.

Dans l'esprit de nombreux médecins, le radiophosphore est un agent thérapeutique toxique pour les globules rouges et cette opinion trouve probablement une partie de son origine dans la constatation d'une efficacité certaine du radiophosphore vis-à-vis de la maladie de Vaquez. En fait, les différents auteurs sont bien loin de souscrire à cette manière de voir :

— Reinhard et Moore ont vu, chez 25 de leurs 39 malades, augmenter de plus de 500.000 le nombre des globules rouges, et chez 12 autres, cette augmentation était supérieure à 1 million, à la suite de la première utilisation du médicament dans leur cas.

— Lawrence, qui a suivi 129 malades, dont la moitié n'avait reçu aucun traitement radiothérapique antérieur, met en garde sur la possibilité d'une atteinte des plaquettes et des globules rouges lorsque le traitement est intempestif, comme cela peut se dans les cas où l'on essaie d'emblée de fortes doses de P 32 pour réduire une rechute, contre laquelle la radiothérapie est devenue inefficace.

— Coliez et Tubiana ont enregistré, dans l'ensemble, une augmentation du nombre des globules rouges de leurs malades après administration de radiophosphore.

— Mallarmé et ses collaborateurs, dans le détail de l'activité du P 32 administré dans 31 cas de leucémie myéloïde, signalent la possibilité d'une atteinte sanguine isolée, à type d'anémie, curable par le repos et les transfusions. Ils ont observé cependant, par ailleurs, 2 cas de myélose globale, avec hypoplasie médullaire.

— En ce qui concerne notre propre expérience, il suffit de considérer les graphiques précédents, pour constater que l'augmentation du nombre des hématies accompagne, dans la presque totalité des cas, l'administration du radiophosphore. Exceptionnellement, nous avons constaté un certain degré d'anémie secondaire à l'ingestion de l'isotope, mais c'est en général (obs. 8) lorsque le produit est administré, au moment où la maladie approche

de sa phase ultime, alors que rayons X et P 32 ont déjà sérieusement et successivement appauvris la moelle.

Nous avons actuellement une opinion assez nette sur la question, et nous considérons que le P 32, dans la limite de ses indications, exerce sur les globules rouges une action favorable particulièrement nette. Il nous est arrivé même d'administrer en fin de traitement d'une rechute une dose supplémentaire de P 32, que pourtant la leucocytose pouvait ne pas exiger, à seule fin de remonter le chiffre des hématies lorsque le gain enregistré jusque-là n'était pas suffisant.

L'examen des courbes des globules rouges et des globules blancs de nos malades révèle le plus souvent une **disposition en miroir** entre hématies et leucocytes, qui traduit l'efficacité du traitement par les radiations, qu'il s'agisse de rayons X ou de P 32.

Cette disposition tend à s'atténuer, voire à disparaître au bout de deux à trois années d'évolution, lorsque la maladie est arrivée au stade de radio-résistance. Cependant, il arrive, bien que la chose soit rare, que très précocement la chute des globules rouges et non leur remontée accompagne la chute des globules blancs sous l'influence des radiations. Les courbes ont alors une **disposition parallèle** (obs. 21). Il y a là un phénomène qui paraît indépendant de la radio-résistance et qui pose de délicats problèmes thérapeutiques. Il est heureusement rare, et lorsqu'il se produit il succède chez un même malade aussi bien à l'administration de P 32 qu'à l'application de rayons X.

Action sur les globules blancs.

Reinhard et Moore insistent sur l'extrême variabilité des doses à utiliser suivant les malades, pour ramener la leucocytose à un chiffre voisin de 15.000. Sur 39 malades, il a fallu moins de 6 millicuries pour atteindre ce chiffre dans 8 cas tandis que 6 à 12 millicuries ont été nécessaires dans 19 autres cas, alors que chez 2 malades, 50 millicuries n'ont pas été suffisantes, pour atteindre ce chiffre leucocytaire. Il convient de préciser que la plupart de ces 39 malades évoluaient déjà depuis deux années et présentaient une certaine roentgen-résistance.

Nous avons déjà vu que la différence des doses nécessaires pour réduire le taux des globules blancs provenait en partie de la très grande différence des **susceptibilités individuelles**. Elle dépend aussi de la durée d'évolution de la maladie avant l'administration du radiophosphore et de l'importance des doses de rayons X utilisées antérieurement. Lawrence a également attiré l'attention sur ces constatations.

Nos propres observations mettent en évidence à nos yeux, l'excellente efficacité du P 32 sur les leucocytes, au début de la maladie, puis la diminution de cette efficacité, au fur et à mesure de la succession des rechutes. Nous avons noté aussi, l'activité moindre d'un traitement radio-actif appliqué après des séries radiothérapiques successives, tout au moins en ce qui concerne la durée de la rémission obtenue.

Nos observations nous ont montré aussi l'action retardée du P 32, signalée par la plupart des auteurs, et dont il faut tenir compte en posant l'indication de la dernière prise jugée nécessaire, pour la complète réduction d'une poussée leucémique.

Mallarmé estime que la leucocytose est réduite d'une façon plus complète par le P 32 que par les rayons X. Nous avouons ne pouvoir confirmer ou infirmer cette opinion. En effet, nous avons trouvé dans notre série statistique de 100 malades (dont 97 ont reçu des rayons X) d'une part, un échantillon de 30 cas, montrant que la réduction leucocytaire était plus complète et plus rapide que celle observée chez nos 30 malades traités par le P 32, et d'autre part, un second échantillon de 30 malades, dont l'hyperleucocytose a été réduite moins complètement et plus lentement par les rayons X que dans le cas de notre série traitée par l'isotope. Ceci met en garde, encore une fois, contre le danger des appréciations générales basées sur de petites statistiques. Il ne nous est donc pas possible, sans risque d'erreur, d'affirmer la supériorité de l'un des deux traitements sur l'autre, ceux-ci étant envisagés sous le seul angle de la réduction leucocytaire.

D'autre part, Mallarmé estime, et les résultats de notre propre expérience sont tout à fait concordants, que la méthode utilisée dans l'administration du radiophosphore, conditionne d'une manière sensible la plus ou moins grande réduction du chiffre des globules blancs et surtout la plus ou moins grande durée, du maintien du taux leucocytaire à un chiffre normal. Dans 3 cas, il a

utilisé une dose unique massive. La chute des leucocytes, ramenés à 10.000, a été particulièrement rapide mais la réduction de leur nombre a persisté moins d'un mois. Disons qu'il est possible, si l'on veut, de réduire très rapidement une poussée leucocytaire, par une dose unique et massive ou par les doses moins importantes, mais cependant élevées et rapprochées. Dans ce cas, la pente de la courbe de décroissance du nombre des globules blancs est plus importante que celle correspondant à la roentgenthérapie splénique, normalement étalée. Mais ce résultat n'est pas souhaitable, et il convient, au contraire, d'obtenir une réduction progressive et continue du taux des leucocytes. Il n'en reste cependant pas moins que l'on est en droit de se réjouir, si la leucocytose diminue spectaculairement, alors que les doses employées ont été faibles.

Retenons donc, entre autre, de l'efficacité du radiophosphore sur la leucocytose, que celle-ci est sensiblement analogue à celle des rayons X, et que **l'on n'a pas intérêt à chercher par des doses exagérées un effet leucopénisant rapide**. Il est particulièrement utile dans les cas de roentgen-résistance et **après un certain temps de traitement par l'isotope le malade est souvent à nouveau sensible aux rayons X**.

Action sur les plaquettes.

Reinhard et Moore ont observé une augmentation de plus du double du chiffre des plaquettes dans la moitié de leur 39 cas, après administration de P 32, lorsque le chiffre initial était nettement inférieur à la normale. En fait, l'augmentation du nombre des plaquettes est assez rare, mais il peut se voir, et nous l'avons constaté. Il n'en reste cependant pas moins, que les thrombocytes sont, en général, les premiers intéressés par l'action du radiophosphore dépassant le cadre des seules cellules leucémiques. Lawrence a souligné cette activité possible de l'isotope et a fréquemment enregistré une chute plaquettaire, à la suite d'un traitement radio-actif prolongé.

Pour avoir une idée nette sur la question, il conviendrait d'établir des numérations de plaquettes fréquentes. Nous avons, principalement chez nos malades de Saint-Etienne, établi des courbes concernant les variations du nombre des thrombocytes. Il nous

apparaît que cet examen répété est absolument indispensable. Nous avons remarqué qu'une numération plaquettaire unique considérée isolément avait en elle-même une valeur restreinte, à moins qu'elle ne révèle une aplaquettose ou une hypoplaquettose très importante. Par contre, pour les variations moyennes, ce qu'il est intéressant d'apprécier, est la courbe des variations du nombre des thrombocytes, établie sur plusieurs examens successifs. C'est ainsi qu'un nombre des plaquettes relativement bas peut être de bon augure, s'il est néanmoins plus élevé que les chiffres obtenus lors des numérations précédentes, tandis qu'à l'opposé, un nombre de plaquettes moyen doit inciter à réduire ou à espacer les doses de P 32, s'il fait suite à des chiffres antérieurs plus élevés et progressivement décroissants.

Action sur la splénomégalie.

Sur ce point tous les avis concordent : l'irradiation roentgénéthérapique locale est plus rapidement efficace que l'irradiation généralisée dont le P 32 est responsable. Lorsqu'un malade se présente avec une augmentation considérable du volume de la rate, il est fréquent que cette manifestation retienne toute son attention et soit pour lui la seule cause de son inquiétude. Dans ces cas, il est logique de pratiquer d'abord la radiothérapie splénique, quitte ensuite à poser secondairement l'indication de radiophosphore en présence d'une rate dont l'hypertrophie a été réduite.

Nous avons, à l'opposé, constaté quelquefois que le P 32 faisait disparaître complètement une splénomégalie que les rayons X administrés antérieurement n'avaient pu, à eux seuls, faire disparaître entièrement sous les fausses côtes.

Action sur l'état général.

La plupart des auteurs (Lawrence, Reinhard et Moore, Coliez et Tubiana) sont unanimes à souligner en premier lieu dans l'activité du P 32 sur la leucémie myéloïde, la rapidité d'amélioration de l'état général, qu'il permet d'obtenir.

Il nous apparaît, quant à nous, que ce **retentissement heureux de l'isotope sur l'état général** est, de loin, le caractère le plus frappant de son efficacité. Nous voyons, sur ce point, une supériorité très nette du radiophosphore sur les rayons X. 26 de nos 30 malades ont été traités successivement par les rayons X et par le P 32, et bien que le radiophosphore ait eu le handicap d'une administration faite à une période plus avancée de la maladie, nous avons, dans presque la totalité des cas, enregistré une santé apparente bien meilleure durant le contrôle de la maladie par la thérapeutique radio-active que lors du traitement par les rayons X.

La reprise de l'appétit et la diminution de l'asthénie s'amorcent quelquefois dès le deuxième jour suivant l'absorption. L'activité du malade, parfois nulle avant le traitement, devient fréquemment normale, après l'administration du P 32. Les observations 6, 18, 19 et 25 sont particulièrement démonstratives à cet égard.

D'autre part, un fait nous a également frappé, c'est la régression rapide et même la **disparition des douleurs osseuses**, sous l'influence du traitement radio-actif. L'observation 6 met bien ce fait en évidence.

Rémissions.

— Lawrence considère que les rémissions succédant à un traitement au P 32 sont très analogues à celles dont les rayons X sont responsables.

— Mallarmé, sur 24 cas, a trouvé que la première rémission avait une valeur moyenne de six mois.

— En ce qui nous concerne, nous n'établirons pas de moyenne, car il convient de comparer seulement ce qui est comparable. Or, le P 32 a été chez nos malades, dans 26 cas sur 30, administré après des séries de rayons X, d'importance et de fréquence variable, et il est bien évident qu'une rémission de 6 mois par exemple, survenant après l'administration de radiophosphore faite après 4 ou 5 séries de rayons X échelonnées sur 2 à 3 ans, ne saurait être comparée à une même rémission de 6 mois succédant, elle, à un traitement de P 32 pratiqué chez un sujet vierge de toute radiothérapie. Nous ne saurions pas davantage établir de moyenne entre les rémissions de nos 4 malades traités d'emblée

par le P 32, car nous savons combien peut être erronée une moyenne établie sur un nombre d'observations aussi réduit.

Malgré tout, nos observations nous permettent d'aboutir aux impressions suivantes :

— Dans l'ensemble, nous n'avons pas constaté de différence entre rayons X et P 32 du point de vue de la durée des rémissions et du raccourcissement de celles-ci au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

— Nous avons indiscutablement observé des rémissions obtenues par le P 32, chez des malades absolument roentgen-résistants, d'autant plus que la roentgen-résistance a été une de nos indications les plus fréquentes de radiophosphore (entres autres obs. 23 et 28).

— Nous pensons aussi que **la qualité de la rémission** est très certainement supérieure à la suite de l'administration du P 32 qu'après roentgenthérapie, du point de vue de l'état général du malade et de l'activité professionnelle que cet état lui permet d'avoir.

— Comme Mallarmé, nous avons l'impression qu'une réduction obtenue rapidement par des doses fortes et rapprochées est en général moins durable qu'une réduction obtenue par des doses plus étalées. Cependant, nous n'avons jamais utilisé de dose unique massive, et notre opinion est donc moins bien fondée que celle de Mallarmé.

Survie.

Lawrence, qui a traité 129 cas de leucémie myéloïde par le P 32 dont la moitié n'avait pas reçu de rayons X auparavant, n'a pas trouvé chez ces malades, une durée de survie plus longue que celle habituellement observée à la suite d'un traitement exclusivement radiothérapique. Pourtant cet auteur considère le radiophosphore comme une thérapeutique de la leucémie myéloïde plus satisfaisante que les rayons X. Ce n'est pas la durée de survie, analogue, nous l'avons dit, dans les deux cas, mais la qualité de cette survie qui est à la base de cette opinion.

Reinhard estime que le P 32 peut permettre d'obtenir une augmentation de quelques mois du temps de survie.

— Nous avons nous-même l'impression d'avoir prolongé de quelques mois la vie de certains de nos malades par l'administration de P 32, faite alors que la maladie évoluait rapidement malgré les rayons X (obs. 28). Mais nous ne sommes pas en mesure, faute d'un nombre d'observations suffisant, d'établir une moyenne statistique des survies de nos malades, traités exclusivement par le P 32. Nous savons que dans cette appréciation, il faudrait faire entrer le calcul de la médiane, celui de l'écart type logarithmique et de la moyenne logarithmique. Remarquons d'ailleurs, que la plupart des thérapeutes ayant expérimenté le P 32 se sont demandés, beaucoup plus fréquemment, s'ils pouvaient prolonger la survie de leurs malades par le radiophosphore administré à la période d'inefficacité des rayons X, que s'ils pouvaient prolonger la survie moyenne par un traitement exclusivement radio-actif.

En tout cas, l'utilisation du radiophosphore étant récente, cette thérapeutique ne saurait être comparée, du point de vue survie, à des statistiques roentgenthérapiques anciennes, sans tenir compte de l'influence favorable et indiscutable, que les thérapeutiques adjuvantes modernes et en particulier les antibiotiques, les transfusions, etc., sont capables d'avoir sur la prolongation de la vie.

Evolution terminale.

Sur nos 4 malades traités d'emblée par le P 32, un seul est actuellement décédé. D'autre part, les 96 autres ont reçu des rayons X avant et parfois aussi après leur traitement par le radiophosphore. Dans ces conditions, il n'est évidemment pas possible d'affirmer que les malades traités par l'isotope meurent de préférence de telle ou telle façon.

Mais nous avons l'impression très nette que les malades traités pendant une période de temps suffisamment prolongée par le P 32 ont **une rechute terminale plus rapidement évolutive** que celle des sujets traités uniquement par les rayons X. L'état général est plus longtemps bien conservé mais la « décompensation » de la maladie paraît être plus rapide. Les malades meurent moins souvent en cachectiques, anémiques, avec rate énorme et dyspnée, et, au contraire, plus fréquemment avec un tableau terminal d'allure aiguë.

Cette impression demande confirmation, mais si elle s'avérait exacte nous ne pensons pas qu'elle représente une constatation à charge contre le P 32 qui écourterait alors une période humainement très pénible, d'impuissance thérapeutique complète.

Incidents et accidents.

Tous les auteurs qui ont étudié le radiophosphore dans le traitement de la leucémie myéloïde sont unanimes à reconnaître que cette thérapeutique est particulièrement **bien supportée** par les malades.

— Il est néanmoins assez fréquent, et le détail de nos observations en rend compte, d'observer le lendemain de l'absorption de la dose, quelques réactions nauséuses, accompagnées beaucoup plus rarement d'un certain degré d'asthénie. Ces phénomènes régressent habituellement au bout de 24 heures, parfois de 48 heures. Dans certains cas, l'apparition en est moins précoce, du moins en ce qui concerne l'asthénie, susceptible de survenir mais également d'une façon très éphémère, le troisième jour.

— Dans 1 cas (obs. 17), nous avons enregistré l'apparition de douleurs spléniques, avec nausées et anorexie après administration de la sixième et de la septième dose de P 32. Tout est rentré dans l'ordre au bout de quelques jours.

— Chez un malade (obs. 9), nous avons constaté cependant une véritable intolérance, faite de nausées, de céphalées et d'asthénie très marquée pendant une semaine.

A part ce dernier exemple, les incidents se résument, somme toute, à de petits malaises, vite disparus, non susceptibles d'affecter l'état général, et il convient d'interroger les malades pour les mettre en évidence, car spontanément, le plus souvent, ils ne s'en plaignent pas. En tout cas, ces manifestations ne sont pas suffisamment marquées pour diminuer la supériorité que le P 32 possède à nos yeux, par rapport aux rayons X, dans le domaine du rétablissement de l'état général d'un leucémique. Il n'existe jamais de « mal des rayons » fréquent à l'opposé, au moins dans ces formes mineures, au cours d'un traitement roentgenthérapique.

— Dans 2 cas (obs. 13 et 21), nous avons assisté à **l'apparition d'un ictère**, trois jours après l'absorption du radiophosphore. Nous n'avons pas rencontré dans la littérature de cas semblables, et il

convient d'enregistrer les faits, et d'attendre leur confirmation pour conclure à une relation de cause à effet certaine, entre l'administration de radiophosphore et cet accident. Malgré tout, sa survenue, dans les deux cas, trois jours après l'ingestion de l'isotope, paraît cependant troublante.

Du point de vue accident sanguin, nous avons déjà abordé la question de la toxicité du produit dans notre étude de l'action du P 32 sur les éléments du sang. Lawrence, Reinhard, Mallarmé estiment que l'anémie et l'hypoplaquettose sont les deux dangers sanguins principaux. Nous sommes presque tentés, quant à nous, de penser que seule l'atteinte des thrombocytes est un danger possible au cours d'un traitement conduit avec précaution. Il est néanmoins indiscutable que l'anémie, la thrombocytopénie, la leucopénie et la myélrose globale hypoplasique ou aplasique peuvent se voir au cours d'un traitement par le P 32, comme après toute irradiation. Les accidents ont d'autant plus de chances de se produire que les doses utilisées sont plus importantes, plus rapprochées et d'une manière générale chaque fois qu'un bilan hématologique suffisant n'est pas fait avant de poser l'indication de la dose suivante.

Mallarmé rapporte que dans 2 cas, le P 32 appliqué à fortes doses, à la fin de l'évolution de l'affection, avait précipité l'anémie et la thrombocytopénie et donné l'impression d'avoir hâté l'issue fatale.

Nous avons déjà vu que certaines conditions devaient inciter à la prudence et à l'utilisation d'une dose faible permettant de tester la susceptibilité de chaque cas particulier.

Il convient, en outre, d'être averti des risques courus par l'emploi des rayons X utilisés trop tôt après le traitement radio-actif (obs. 15).

Indications et contre-indications du radiophosphore.

A) Indications.

Le radiophosphore est indiqué :

1° Dans les cas de **roentgen-résistance** primitive ou acquise.

— Pour Coliez et Tubiana la roentgenthérapie doit être pratiquée d'abord et ces auteurs envisagent l'emploi du P 32 à partir du moment où les rayons X deviennent sans action.

— Pour Mallarmé, le radiophosphore n'est plus actuellement une thérapeutique des leucoses parvenues à une phase ultime de leur évolution, car c'est à cette période qu'il a constaté, outre l'inefficacité du produit, la survenue d'accidents sanguins ayant précipité l'issue fatale.

— Nous pensons qu'en présence d'une roentgen-résistance, il faut, dans tous les cas, essayer le P 32 avec les précautions nécessaires déjà envisagées, et lorsque ne figure pas, dans le bilan établi, un facteur entrant dans le cadre des contre-indications que nous allons voir. Comme Mallarmé, nous pensons que lorsqu'un essai de P 32 est fait à une période apparemment ultime de l'affection, il est bon d'y associer des transfusions.

Nous avons déjà vu qu'après un certain temps d'administration de P 32, un malade roentgen-résistant avant l'utilisation de l'isotope, pouvait dans certains cas être à nouveau sensible aux rayons X.

2° Dans les cas où le malade présente les manifestations du « **mal des rayons** », même si les signes hématologiques et le volume de sa rate sont heureusement influencés par la roentgen-thérapie.

3° Lorsque les signes généraux sont particulièrement marqués, et en particulier lorsque l'asthénie interdit toute activité au malade.

4° Dans les cas où il s'agit d'une leucémie myéloïde dont la **rate est peu hypertrophiée**, soit initialement, soit à l'occasion d'une rechute hématologique, succédant à une rémission obtenue par les rayons X.

5° Quand des **douleurs osseuses** relativement marquées font partie du tableau clinique.

B) Contre-indications.

Le radiophosphore est contre-indiqué :

1° Avant tout, dans les cas d'évolution vers la **leucoblastose**. Toutes les tentatives d'administration de l'isotope dans ces conditions ont eu des conséquences désastreuses. L'augmentation du taux des leucoblastes dans la formule leucocytaire, l'apparition d'adénopathie, de température doivent faire interrompre le trai-

tement et pratiquer un bilan sanguin et médullaire des plus complets avant de poser l'indication de la reprise du traitement.

2° Si une **hypoplaquettose** importante ou une diminution progressive du nombre des thrombocytes est constatée.

3° Dans les cas où une **comitialité** est associée. Nous avons déjà discuté cette question et avant d'être plus amplement informé, nous considérons la comitialité comme une contre-indication à l'utilisation du radiophosphore.

4° Lorsque **l'âge du malade est inférieur à 10 ans**. Nous n'avons pas une expérience personnelle de la question et nous savons le caractère d'exceptionnelle rareté de la leucémie myéloïde chez le jeune enfant, mais Cooke, qui l'a spécialement étudié, considère que le P 32 ne doit pas être administré aux jeunes enfants, compte tenu de la tendance naturelle de la leucémie myéloïde du jeune sujet à évoluer spontanément, d'après Cooke, vers l'hypoplaquettose et les manifestations hémorragiques.

5° Dans les cas où l'affection s'accompagne d'une rate énorme. Il s'agit-là en fait, moins d'une contre-indication véritable du P 32, que d'une indication de la roentgenthérapie splénique locale.

Enfin, lorsqu'aucune des conditions envisagées ne se trouve réalisée, la leucémie myéloïde peut être traitée indifféremment par les rayons X ou par le P 32, mais nous répétons que l'efficacité du radiophosphore sur l'état général du malade, à qui il permet une activité normale pendant la plus grande partie de l'évolution de son affection, nous fait accorder notre préférence à la thérapeutique radio-active.

En terminant, nous signalons un caractère du P 32 considéré sur le plan des charges sociales. En effet, la facilité de son administration, jointe à son efficacité sur l'état général, font que le malade est amené à passer à l'hôpital, pendant le contrôle de la maladie par le radiophosphore un nombre de journées très inférieur à celui correspondant au traitement radiothérapique de la maladie. Le détail de nos observations met bien en évidence cette constatation.

CONCLUSIONS

I. — Notre échantillon statistique de 100 observations de leucémies myéloïdes est à peine suffisant du point de vue du nombre des malades et de la durée de la période d'étude qui étant de 8 années, nous fait connaître seulement la survie totale de 71 malades décédés à l'issue de ce laps de temps. Par contre, la sélection de notre matériel d'étude est satisfaisante, en raison principalement de la facilité habituelle du diagnostic de l'affection, la myélose représentant le risque principal de confusion. La leucémie myéloïde du jeune enfant est exceptionnelle, mais son caractère particulier signalé par plusieurs auteurs, fait que nos conclusions ne sont pas valables dans ces cas rarissimes dont nous n'avons pas d'observation personnelle.

II. — La distribution de nos malades suivant le sexe est de 42 femmes et de 58 hommes. Le problème statistique consiste à calculer si cette répartition peut être due au hasard ou si elle obéit à un déterminisme certain de la maladie. Le but du test χ^2 est de répondre à cette question. Nous décrivons son mode de calcul qui tient compte du nombre de degrés de liberté de nos groupes d'observations, et aboutit à une valeur du taux de probabilité permettant d'apprécier la part du hasard dans l'écart observé. Il nous a fallu joindre à nos observations celles provenant d'autres statistiques pour affirmer avec une probabilité statistique suffisante, la préférence de la maladie pour le sexe masculin. Ce test χ^2 nous a montré aussi que cette préférence masculine était plus grande dans le cas de leucémie lymphoïde que dans celui de leucémie myéloïde.

III. — Nous étudions également la distribution des âges de début de la leucémie myéloïde. Après avoir discuté les modes

de représentation graphique d'une telle distribution et établi un histogramme nous calculons les coefficients caractéristiques de cette distribution : la moyenne arithmétique simple ou groupée et la médiane permettent d'évaluer la tendance centrale, et les valeurs de ces deux coefficients sont peu différentes dans les cas de distribution symétrique. Nous trouvons une moyenne groupée de 40,9 années, une moyenne simple de 42,6 années, et une médiane de 43 ans.

Mais une appréciation précise doit faire intervenir le coefficient de dispersion dont le plus utilisé est l'écart type σ établi à partir de la variance σ^2 dont nous décrivons le mode de calcul. La valeur de l'écart type est de 13,65 années. Nous comparons l'âge de début de la leucémie myéloïde avec celui de la leucémie lymphoïde, et ce problème a été pour nous l'occasion de décrire les moyens statistiques dont on dispose dans la comparaison des moyennes. La différence des âges moyens entre ces deux maladies est hautement significative, et permet d'affirmer avec une appréciation statistique suffisamment rigoureuse que la leucémie myéloïde et son homologue lymphoïde n'intéressent pas dans l'ensemble la même période de la vie.

IV. — L'étude des antécédents de nos malades et des associations pathologiques a révélé 4 cas d'association avec la tuberculose et 4 cas d'association avec le paludisme. Nous en discutons les rapports, de même que ceux susceptibles d'exister avec le cancer, la syphilis et certaines intoxications.

V. — L'étude des symptômes nous a révélé que l'asthénie est de loin le signe de début le plus fréquent, figurant au début de la maladie dans 24 % des cas comme manifestation unique et dans 23 % des cas en association avec d'autres signes cliniques, soit dans près de 50 % des cas au total. La date du premier symptôme nous paraît pouvoir être appréciée à deux mois près par un interrogatoire minutieux.

Il s'est écoulé chez nos malades un intervalle de temps moyen de : 5 mois 55, entre le premier signe clinique et le diagnostic. L'étude des autres statistiques précise que cet intervalle de temps entre le début de l'affection et son diagnostic est d'autant plus important que la statistique est plus ancienne.

Nous rapportons aussi le pourcentage des diverses manifestations cliniques enregistrées en cours d'évolution.

VI. — L'étude de la distribution des temps de survie revêt une importance essentielle, car la durée de survie est, en matière de leucémie, le critère le plus important pour apprécier l'efficacité d'une thérapeutique. L'histogramme permet de représenter la distribution expérimentale des survies enregistrées qui s'avère être asymétrique. Après avoir établi cette représentation, on doit procéder à l'ajustement de la distribution expérimentale et d'une distribution théorique, de façon à pouvoir raisonner avec des équations appropriées. Notre distribution peut être assimilée avec une bonne approximation à une distribution logarithmique normale caractérisée par une moyenne logarithmique et un écart type logarithmique.

A partir de ces éléments, nous montrons que la comparaison des temps de survie de différentes statistiques, ne peut être établie par l'utilisation de la simple moyenne arithmétique, responsable dans certains cas d'erreurs importantes. Il convient de faire intervenir des procédés de comparaison plus précis qui sont, outre la médiane, les coefficients logarithmiques que nous venons de citer. La moyenne simple est ici de 2,876 années, la médiane de 2,415 années, la moyenne logarithmique de 0,368, et l'écart type logarithmique de 0,314. Il est souhaitable de voir se généraliser l'utilisation de ces coefficients, car une erreur dans la comparaison entre les temps de survie de plusieurs statistiques peut avoir la conséquence fâcheuse d'attribuer à une thérapeutique une supériorité qu'elle n'a pas. Or, pour pouvoir améliorer une thérapeutique il convient de savoir en interpréter les résultats d'une manière satisfaisante ce que la moyenne de survie habituellement utilisée ne permet pas de faire.

Pour comparer la distribution des temps de survie des hommes et des femmes, nous avons utilisé le test « t » de Student-Fisher qui permet la comparaison, entre elles, des petites séries. Il nous apprend ici que le temps de survie ne dépend pas du sexe.

VII. — Il est intéressant de savoir si l'étude de la corrélation entre le temps de survie et divers facteurs hématologiques et cliniques peut permettre de se faire une opinion dès le début de la maladie sur la survie probable de chaque malade particu-

lier. Nous donnons le détail du calcul du coefficient de corrélation que nécessite cette appréciation.

Nous avons trouvé un certain nombre de facteurs pour lesquels il existe une corrélation et auxquels on peut, de ce fait, attribuer une valeur pronostique : ce sont, le nombre de globules rouges enregistrés au début de la maladie, le nombre de leucocytes notés, après la première série de rayons X, le pourcentage de formes jeunes persistant dans la formule leucocytaire après cette même première série de rayons X et la durée de la première rémission.

Pour d'autres facteurs, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation, il s'agit entre autres du chiffre de globules blancs au début de l'affection et de l'âge du malade au moment de ce début.

L'importance de la splénomégalie initiale ne nous semble pas devoir intervenir davantage dans le pronostic.

Pour quelques manifestations cliniques non enregistrées chez tous nos malades, il n'a pas été possible, faute d'un nombre d'observations suffisant, d'établir une appréciation statistique. Notre avis dans ces cas-là a donc seulement la valeur d'une impression personnelle : il nous semble que la constatation, lors du premier examen, d'une hépatomégalie, de douleurs osseuses, de manifestations rénales ou hémorragiques n'a pas de valeur pronostique, tandis que les localisations cutanées spécifiques et les adénopathies sont des signes de mauvais augure.

VIII. — Après ces considérations concernant la durée de survie de nos malades, nous avons considéré leur mode d'évolution terminale et la mort par transformation aiguë nous a paru être plus fréquente dans les cas de leucémie myéloïde, que dans ceux rapportés par d'autres, de leucémie lymphoïde.

IX. — Nous passons en revue les diverses méthodes de traitements roentgenthérapiques de la leucémie myéloïde. La radiothérapie splénique est préférée en France à la téléroentgenthérapie. Nous précisons les diverses modalités de notre traitement avec les constantes, les doses, les portes d'entrée utilisées et les précautions de surveillance. Nous n'avons jamais fait de traitement d'entretien.

Il existe trop peu de statistiques se rapportant à l'évolution spontanée de l'affection pour affirmer que les rayons X ont une

action sensible sur la durée de la survie. Par contre, ils entraînent une amélioration évidente des conditions de vie des malades qu'objectivent les rémissions. Nous avons trouvé une moyenne de 7,5 mois pour la première rémission, de 5,8 mois pour la deuxième, de 3,9 mois pour la troisième.

Nous étudions, lors de la première irradiation, l'action des rayons X sur les globules rouges qui est deux fois plus fréquemment favorable que nuisible, tandis qu'il semble qu'une anémie initiale soit plus heureusement influencée par les rayons X dans les cas de leucémie myéloïde que dans ceux de leucémie lymphoïde. Nous apprécions l'efficacité du traitement sur les globules blancs, la formule leucocytaire, les plaquettes, le volume de la rate et l'état général.

Le traitement est assez souvent mal supporté et le « mal des rayons » est fréquent au moins dans ses formes mineures. Les rayons X nous paraissent jouer un rôle dans les complications hémorragiques, mais nous n'avons pas établi que des cas de transformation aiguë puissent leur être imputés. La téléroentgénéthérapie entraîne plus fréquemment des complications que l'irradiation splénique, en particulier des complications anémiques.

X. — Le radiophosphore ou P 32 provient du phosphore rouge stable et est actuellement produit par la pile française de Châtillon. Il se transforme en soufre stable en émettant une radiation bêta-ionisante. Sa période est de 14,3 jours et s'ajoute à cette décroissance physique, une décroissance physiologique d'excrétion. Cette décroissance et la complexité du métabolisme phosphoré rendent délicats certains problèmes dosimétriques. Il se fixe d'une manière importante sur les organes hématopoïétiques sous l'influence de certains facteurs que nous étudions.

Nous avons traité 30 malades par le radiophosphore, dont 4 seulement n'avaient pas reçu de rayons X antérieurement. Le nombre trop peu important de nos observations ne nous permet pas une appréciation statistique suffisante de cet échantillon. Nous nous contentons d'une étude analytique. Le radiophosphore a toujours été administré chez nos malades par voie orale et nous comparons la conduite de notre traitement à celle d'autres auteurs.

Les rayons X et le P₃₂ entraînent des rémissions d'une durée analogue mais la qualité de la rémission dans le cas de l'isotope nous semble nettement supérieure. La survie nous paraît être sensiblement la même et la conséquence la plus frappante d'un traitement par le radiophosphore est certainement l'amélioration de l'état général qui lui succède. Comme conséquence, l'activité du malade est pendant longtemps normale et le nombre de journées passées à l'hôpital très réduit.

Le P₃₂ est, en général, bien supporté. Il garde parfois son efficacité dans les cas de roentgen-résistance, et souvent après un certain temps d'administration, on enregistre une nouvelle sensibilité du malade aux rayons X.

Son action sur la splénomégalie est plus lente à se manifester que celle de la radiothérapie splénique. Il a, en général, une influence des plus heureuses sur les globules rouges, tandis que les plaquettes paraissent devoir être suivies de près, principalement à un stade avancé de la maladie. Il agit très bien sur les douleurs osseuses.

Nous discutons ses indications et ses contre-indications. Parmi ces dernières, nous rangeons la comitialité, en raison des modifications importantes du tracé électro-encéphalographique dont il est responsable.

Vu :

Le Doyen,

H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :

LEVRAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Janvier 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons étudié au moins une analyse de tous les ouvrages figurant dans cette bibliographie, dont la plupart ont été entièrement consultés.

- ALT (H.L.). — The treatment of leukemia. *Med. Clin. N. America*, **28**, 187, 1944.
- ARENDT (J.) et GEOOR (W.). — Resultate des röntgenbestrahlung bei chronischen leukamien. *Strahlentherapie*, **44**, 715-738, 1932.
- AUBERTIN. — Le traitement de la leucémie myéloïde. *L'Orientation méd.*, juillet 1937.
- Les anémies consécutives à la téléroentgentherapie totale. *Presse Méd.*, 19 août 1936.
- BARBIER, DECHAVANNE et KOHLER. — Deux cas de leucémie avec accidents aleucémiques après radiothérapie. *Lyon Méd.*, 798-806, 1941.
- BASERGA (A.). — Le traitement des leucémies. Réunion internationale d'hématologie, Paris. *Le Sang*, **19**, 419, 1941.
- BEAUJARD. — Radiothérapie des leucémies. Thèse, Paris, 1905.
- BÉCLÈRE. — Signification pronostique de certains éléments du sang dans les leucémies myéloïdes au cours du traitement par rayons X. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 828, 1930.
- BELOT. — Au sujet de la technique de la téléroentgentherapie. *Bull. de la Soc. de Radiologie Méd. de France*, avril 1933.
- BERGER (M.). — Utilisation des radio-isotopes en thérapeutique. *Gaz. Méd. France. Bilan therap.*, 155-159, 1951.
- BERKSON (J.) and GAGE (R.P.). — Calculation of survival rates for cancer. *Proc. Staff, meet. Mayo Clinic*, **25**, 270-286, 1950.
- BERLIN (R.). — Red cell survival studies in normal and leukemic subjects. *Act. Med. scandinav.*, **139**, sup. 252, 1-141, 1951.
- BERNARD (J.). — Les maladies du sang. Flammarion, édit., 1948.
- Comment traiter les leucémies ? Flammarion, édit., 1953.
- BEST (W.R.), LINARZI (L.) and RAND PONCHER (H.G.). — Longevity in leukemia. *J. Lab. Clin. Med.*, **38**, 789, 1951.

- BIBOULET (S.). — Contribution à l'étude du traitement radiothérapique des leucémies et de la maladie de Hodgkin-Stenberg. Thèse, Toulouse, 1936.
- BIGNAMI. — Sul comportamento dei basofili circolanti nelli mielasi leucemiche trattate coi raggi X. Riv. di Radiol. e fis. med. (suppl. n° 1), **2**, 158, 1930.
- BLISS (C.I.). — Calculation of time mortality curve. Ann. Appl. Biol., **24**, 825-852, 1937.
- BOAG (J.W.). — Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. J. Roy. Stat. Soc. Series B, **11**, 15-53, 1946.
- BOCCA (C.R.). — A propos de la forme spléno-adénique de la leucémie myéloïde. Le Sang, **12**, 652-659, 1938.
- CABEZAS et DUFFNER (J.). — La téléroentgénéthérapie dans le traitement des leucémies myéloïdes. Thèse, Montpellier, 1948.
- CARRIÈRE et HURIEZ. — Syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde. Echo Méd. Nord, **10**, 453-456, 1949.
- CHEVALLIER (P.) et MARINONE (G.). — Sur un cas de leucémie myéloïde à basophiles. Le Sang, 401-405, 1947.
- La leucémie à basocytes. Le Sang, 193-217, 1948.
- CHEVALLIER (P.). — Les splénomégalias myéloïdes de l'adulte. Paris Méd., **40**, 305-308, 1950.
- Les hémorragies des leucémies myéloïdes. Bull. de l'Acad. de Méd., **137**, 528-533, 1953.
- CHIPPAUX (Cl.). — Etude biométrique et statistique du sang périphérique au cours de la maladie de Biermer. Thèse, Lyon, 1954.
- CLEMMESSEN J. WHO. — Subcommittee on registration of cases of cancer as well as their statistical presentation. Acta Radio., **35**, 319-325, 1951.
- COLIEZ (R.), TUBIANA (M.) et PIERQUIN (B.). — Le phosphore radioactif dans les leucémies chroniques. J. Radiol. et d'Electrol., **33**, 682, 1952.
- COOKE. — Chronic myelogenous leukemia in Children. J. of Pediatrics, **43**, mai 1953.
- COTTENOT, CHERIGIÉ et MALLARMÉ. — Traitement des leucémies in Traité d'Electro-radiothérapie, **2**, 1803, 1951.
- COTTENOT et SLUYS. — La téléroengénéthérapie totale. J. de Rad., **19**, 347, 1935.
- CRAMER (H.), RANDOM. — Variables and Probability Distributions Cambridge Tracts in Mathematics and mathematical Physics, n° 36. Cambridge Univ. Press London, 1937.
- CRAVER (L.F.). — Signes cliniques et traitement des leucémies. The Amer. Journ. of Cancer, **26**, 124-136, 1936.
- Treatment of leukemia by radioactive phosphorus. Bull. N.Y. Acad. Med., **18**, 254, 1942.

- CROIZAT (P.), REVOL (L.) et MOREL (P.). — Les exsanguino-transfusions dans les leucémies. Essai d'application aux leucémies myéloïdes chroniques. *Le Sang*, **19**, 532-538, 1948.
- CROIZAT (P.), NOEL, REVOL (L.), BERGER et Coll. — Hématologie clinique, tome I, Camugli, édit., Lyon, 1951.
- CROIZAT (P.), BERGER (M.) et CREYSSEL (R.). — Résultats du traitement de diverses hémopathies par le phosphore radio-actif. *J. Méd. Lyon*, **32**, 919, 1951.
- DALE. — Total roentg. irradiation in chronic leukemia. *Act. Radiol.*, **19**, 539, 1938.
- DAUSSET (J.). — Antagonisme entre les leucémies d'origine lymphoïde et les leucémies d'origine myéloïde sous la dépendance de facteurs endocriniens. *Le Sang*, **23**, 233-238, 1952.
- DAVIDSON (L.S.P.). — Progrès dans le traitement des affections sanguines: phosphore radio-actif. *Practitioner*, **159**, 314-315, 1947.
- DOAN, WISEMAN, WRIGHT, GEYER, MYERS (W.) and MYERS (J.). — Radioactive phosphorus: A six years clinical evaluation of internal radiation therapy. *The Journ. of Labor. and Clin. Med.*, **32**, 943, 1947.
- DOWDY (A.H.) et LAWRENCE (J.S.). — Technique de traitement de la leucémie chronique par de petites doses de rayons. *J.A.M.A.*, **116**, 2827, 1941.
- DREVON (B.), TITTON. — Application des diagrammes de fréquence à l'étude des variations du cholestérol sérique dans le cancer. *C. R. Soc. Biol.*, **142**, 974, 1948.
- DUBOIS, FERRIÈRE (H.). — Traitement actuel des leucémies. *Policlinico*, **56**, 1144-1147, 1949.
- DUCUING (J.) et MARQUÈS (P.). — La roentgenthérapie totale dans les maladies de sang. *Soc. Méd. et Clin.*, 15 juin 1936.
- DUCUING (J.), MARQUÈS (P.) et MILETZKY (O.). — Radiothérapie totale dans les maladies des organes hématopoïétiques. *J. de Radiol.*, **250**, 1937.
- DUFFY et HOWLAN. — Radiophosphore in diagnosis and treatment new state. *J. of Med.*, **42**, 55, 1952.
- DUPRÉ LA TOUR (S.J.), MILE KHAZEN (R.). — Etude statistique des accouchements à la maternité de Beyrouth, de juin 1948 à juillet 1951. *Sem. Hôp. Paris*, 2739, 1952.
- ERF (L.A.) et LAWRENCE (J.H.). — Clinical studies with the aid of Radioactive phosphorus. The absorption and distribution of radiophosphorus in the blood and its excretion by normal Individuals and patients with leukemia. *Clin. Investigation*, **20**, 567, 1941.
- ERF (L.A.) et TUTTLE (L.W.). — Phosphorus metabolism of blood of patients with leukemia and polycythemia. *Am. J. Med. Soc.*, **203**, 83, 1942.

- ERF (L.A.), TUTTLE (L.W.) et LAWRENCE (J.H.). — Clinical studies with the aid of radiophosphorus the excretion and the therapeutic effect of radiophosphorus on patients with leukemia. *Ann. Int. Med.*, **15**, 487-543, 1941-42.
- ERF (L.A.). — Clinical studies with the aid of radiophosphorus. The retention of radiophosphorus by tissues of patients dead of leukemia. *Am. J. Med. Soc.*, **203**, 329, 1942.
- EVANS (W.G.). — On the variance of estimates of standard deviation and variance. *J. Am. Sta. Am.*, **46**, 220-224, 1951.
- FAUBERT. — Le phosphore marqué en thérapeutique et en diagnostic de laboratoire. *Sem. Hôp. Paris*, 1405, 1953.
- FEISSLY (R.). — Sur le traitement des leucémies chroniques par le phosphore radio-actif (en français). *Schweiz. Med. Wschr.*, janvier 1946.
- FINNEY (D.J.). — On the distribution of a variate whose logarithm is normally distributed. *J. Roy. Stat. Soc. Suppl.* **7**, 155-161, 1941.
- FISHER (R.A.). — Statistical methods for research workers. Oliver and Boyd, ed., Edimbourg, 10^e édition, 1946.
- Contributions to mathematical statistics. John Wiley and Sons, Inc. N.Y. papers, 10-11 and 24, 1950.
- FONTANA (J.). — Le traitement de la maladie de Vaquez par le P 32. Thèse, Lyon, 1953.
- FORFOTA (E.). — Panomyélophtisie au cours du traitement de la leucémie myéloïde par les rayons X. Contribution à l'effet général des rayons X. *Soc. de Radiol. des Méd. Hongrois*, février 1936.
- FRIEDEL et STORAASLI (S.P.). — The therapeutic application of P 32 with special reference to the treatment of primary polycythemia and chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Invest.*, **28**, 1308, 1949.
- FRIEDMAN (A.B.) and MEYER (L.M.). — Observations on over one hundred cases of myelogenous and lymphatic leukemia. *Radiology*, 341, 1945.
- GADDUM (J.H.). — Lognormal distributions. *Nature, London*, **156**, 463-466, 1945.
- GEORGEL (H.). — Le priapisme leucémique. Thèse, Paris, 1938.
- GOSSET (J.). — L'analyse des statistiques chirurgicales. *Sem. Hôp. Paris*, 3268, 1949.
- HEMPPELMANN (L.A.), REINHARD (E.H.), MOORE (C.V.) BIERBAUM (O.S.) and MOORE (S.). — Hematologic complications of therapy with radioactive phosphorus. *J. Lab. and Clin. Med.*, **29**, 1020, 1944.
- HOFFMAN (W.J.) and CRAVER (L.F.). — Chronic myelogenous leukemia (value of irradiations and its effect on the duration of life). *J.A.M.A.*, **97**, 836, 1931.
- HOEL (P.G.). — Introduction to mathematical statistics. John Wiley and Sons, Inc. New-York, 1944.
- IBANEZ. — Roentgentherapy of leukemia. *Semana medica, Buenos-Ayres*, **50**, 157, 1943.

- ISAACS. — Roentg. in leukemia. Radiology, **44**, 58, 1945.
- ISRAEL (M.C.G.). — Chronic myeloid leukemia. Lancet, **236**, 317-320, 1939.
- JENKINSON (F.L.). — Leucémie myéloïde. Am. Journ. of Roentg., **29**, 1933.
- JOHNSON. — Statistical methods in Research. Prentice. Hall, Inc. New-York, 1949.
- KEITH (H.M.). — Chronic myelogenous leukemia in infancy. Am. J. Distrib. Childr., **69**, 366, 1945.
- KEITH (D.Y.). — Treatment of leukemia. South Med. J., 318, 1934.
- KREBS (C.) et BICHEL (J.). — Résultat de la radiothérapie dans la leucémie myéloïde chronique. Acta Radiol., **28**, 697, 1947.
- LAMARQUE (P.) et THIBAUD (E.). — Utilisation clinique du phosphore radio-actif dans le traitement de diverses hémopathies. J. Rad. et d'Electrol., 501, 1952.
- LAMOTTE (T.). — Introduction à la biologie quantitative. Présentation et interprétation statistique des données numériques. Masson, édit., Paris, 1948.
- LAWRENCE (J.H.). — Observations on the nature and treatment of leukemia and allied diseases. Proc. Inst. M. Chicago, **14**, 30, 1942-43.
- Nuclear physics and therapy preliminary report on a new method for the treatment of leukemia and polycythemia. Radiology, **35**, 51, 1940.
- LAWRENCE (J.H.), LOWRY, DOBSON (R.), LOW, BEER (B.V.A.) and BROWN (B.R.). — Chronic myelogenous leukemia. Study of 129 cases in wich treatment was with radioactive phosphorus. J.A.M.A., **136**, 672-677, 1948.
- LEA (D.E.). — The biological assay or carcinogens. Cancer research, **5**, 633-640, 1945.
- LEAVEL (B.S.). — Chronic leukemia (A study of the incidence and factors influencing duration of life). Am. J. Med. Soc., **196**, 329, 1938.
- LE MOS, IBANEZ (A.). — Radiothérapie des leucémies. Semana med., **50**, 157-165, 1943.
- LOISEAU (A.N.). — Contribution à l'étude de la téléroentgenthérapie dans les leucémies myéloïdes. Thèse, Paris, 1938.
- LOW. BEER (B.V.). — The clinical use of radioactive isotope. Ch. Thomas, Springfield, Illinois, 1950.
- LOW. BEER (B.V.), BLAS and SCOFIELD. — Estimation of dosage for intravenously administrated P 32. Am. J. Roent., **67**, 28, 1952.
- LOW. BEER (B.V.A.) and TREAWELL (A. et G.). — Clinical studies with the aid of radio-pjphosphorus. Early effects of small amounts of radio phosphorus on blood all levels uptake and excretion. J. Lab. and Clin. Med., **27**, 1294, 1942.
- M.C. ALPIN, GOLDEN (R.) et EDSALL (K.S.). — Roentq. treatment of chronic leukemia. Am. J. of Roentg., **26**, 47, 1931.

- MALLARMÉ (J.). — Le traitement actuel des hémopathies malignes. Paris Méd., 313-319, 1950.
- MALLARMÉ (J.), FAUVERT et NICOLLO (S.). — Le traitement des leucoses chroniques par le radiophosphore (75 cas). Sem. Hôp. Paris, 4241, 1954.
- MALLET (L.) et LECAMUS (H.). — Le radiophosphore et son utilisation biologique. J. de Rad., 168, 1942-43.
- MALLET et MAURIN. — Le P 32. Applications biologiques et médicales. J. Radiol. et Electrol., **28**, 237, 1947.
- MARCHAL et MALLET. — La téléroentgenthérapie totale dans les maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Arch. Electr. Méd., 1935.
- MARCHAL (G.). — Les traitements actuels des leucémies myéloïdes. Entre-tiens de Bichat : médecine. Expansion Scientifique Franç., 223-228, 1952.
- MARCHAL, MALLET et BELIN. — Résultats actuels de la téléroengenthérapie totale dans les maladies du sang. Paris Méd., 1938.
- MARCHAL (G.). — Le radiophosphore et l'arsenic radio-actif dans le traitement des hémopathies malignes. Rev. Praticien, **2**, 1593-1601, 1952.
- MARCHAL (G.), MALLET (L.), SOULIÉ (P.) et GRUPPER (C.). — Deux cas d'aleucie hémorragique post-radiothérapique. Soc. Franç. Hématol., 5 juin 1935, in Sang, 664, 1935.
- MARINELLI. — Dosage determinations with radioactive isotopes. Am. J. Roentg., **47**, 210, 1948.
- MARQUÈS (P.) et BÉTOULIÈRES (P.). — Les leucémies. Position actuelle de la radiothérapie. J. Radiol. Electrol., **30**, 417-446, 1949.
- MASAICHI SAWA, SEICHI AIDA and HIRONOBU WATANABE. — The effect of certain radioactive substances on the electrical activity of rabbits brain. Folia Psychiatria et neurologica japonica, **6**, n° 4, 1953.
- MEDINGER (F.G.) and CRABER (L.F.). — Total body irradiation with review of cases. Am. J. of Roentg., **48**, 651, 1942.
- MINOT (G.R.), BUCKMAN (T.E.) and ISAACS (R.). — Chronic myelogenous leukemia age incidence, duration and benefit derived from irradiations. J.A.M.A., **82**, 1489-1494, 1924.
- MOESCHLIN (S.). — Traitement des leucémies par radiothérapie, arsenic et uréthane. Helvet. Med. Acta., **15**, 107-128, 1948.
- MOFFIT and LAWRENCE. — Chronic leukemia of long duration with a report of 31 cases with a duration of over five years. Am. of Int. Med., **30**, 778, 1949.
- MOORE (F.J.), CRAMER (F.B.) and KNOWLES (R.G.). — Statistics medical students and Investigators in the clinical and biological Sciences. Blakiston Company, New-York, 1951.
- MORICE (E.), TISSERAND (M.) et REBOUL (J.). — Méthodes statistiques en médecine et en biologie. Masson, édit. Paris, 1947.

- MORRIS (L.M.). — Irradiation therapy in leukemia. J. Bowman Gray School M., **1**, 126-133, 1943.
- MURPHY (W.P.). — Results of conservative application of X Ray treatment in chronic leukemia. J.A.M.A., **115**, 1156, 1940.
- NANTA. — Le rôle de la tuberculose dans l'étiologie de la leucémie myéloïde. Arch. Mal. cœur, vais. et sang, 38-60, 1913.
- ORTHON (G.H.). — The importance of small dosage and the X Rayons treatment of leukemia. Brit. J. Radiol., **6**, 262, 1933.
- OSGOOD (E.E.). — Titrated regularly spaced radioactive phosphorus or spray roentgentherapy of leukemias. Arch. Int. Med., **87**, 329-348, 1951.
- OSGOOD (E.), SEAMAN et TIVEY. — Etudes radio-biologiques sur les cellules du sang chez l'homme. Application au traitement des hémopathies malignes. Revue Hématologie, **8**, 403, 1953.
- OSGOOD (E.E.) and TIVEY. — The biological half life of radioactive phosphorus in the blood of patients with leukemia. Cancer, **3**, 992, 1950.
- OSGOOD (E.E.). — Differential diagnosis and treatment of the leukemia. Northwest Med., **47**, 181-195, 257-260, 1948.
- OSGOOD (E.E.), AEBERSOLD (P.C.), ERF (L.A.) and PACKHAM (E.A.). — Studies of the effects of Million volt roentgen rays, 200 kilovolt roentgen rays, radioactive phosphorus and neutron rays by the marrow culture technique. Am. J. Med. Sc., **204**, 372-381, 1942.
- PALMIERI. — Technique de la radiothérapie des leucémies. Bull. de Soc. Méd. de Bologne, **105**, 283, 1933.
- PASCUSSI (L.M.). — Chronic leukemia. Statistical study of symptoms, duration, of life and prognosis. Radiology, **39**, 75-80, 1942.
- PATZOLD (E.). — Zur Bewertung der Blutbefunde in der Röntgen. der Blutkrankheiten. Strahlentherapie, **62**, 710, 1938.
- PINEY (A.). — The present position in the treatment of chronic myeloid leukemia. Blood, **3**, 885, 1949.
- PONCHER (A.G.), WEIR (H.F.) and LIMARZI (L.R.). — Chronic myelogenous leukemia in early infancy. J. Pediatr., **21**, 73, 1942.
- POPP (W.C.). — Radiothérapie de la leucémie myéloïde. Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic., 231, 1946.
- PORTMAN (U.V.). — Technique du traitement de la leucémie myéloïde. J.A.M.A., **102**, 178, 1934.
- PULSFORD. — De la téléroentgentherapie. Thèse, Paris, 1932.
- RATTI. — L'évaluation de la radiosensibilité des leucémiques. J. Radiol. et Electr., **31**, 439, 1950.
- REINHARD (E.H.), MOORE (C.V.), BIERBAUM (O.S.) and MOORE (S.). — Radioactive phosphorus as a therapeutic agent. A review of the literature and analysis of the results of treatment of 155 patients with various blood dyscrasias, lymphomas and other malignant neoplastic diseases. J. of Lab. and Clin. Med., p. 107, 1946.

- REINHARD (E.H.). — Artificially prepared radioactive isotopes as means of administering radiation therapy. *Am. J. Roentgenol. and Rad. Therapy*, **58**, 757-773, 1947.
- RENDU (G.). — La lymphose. Thèse, Lyon, 1954.
- ROMAGNY (G.). — Etude clinique du rein des leucémies. *J. Méd. Lyon*, **31**, 293-299, 1950.
- RUBENFEL (S.) et SCOTT (L.D.). — X Ray treatment of leukemias radiology, **36**, 352, 1941.
- SHIMKIN (M.B.), METTIER (S.R.) and BIERMAN (H.R.). — Myelocytic leukemia: analysis of incidence, distribution and fatality, 1910, 48. *Am. Int. Med.*, **35**, 194-212, 1951.
- SILICIANO. — Observations et problèmes concernant la radiothérapie des maladies du sang. IX^e Congrès ital. de Radiol. Méd. Turin, 1930.
- SLUYS (F.). — Die totale Röntgengernbestrahlun-strahlentherapis, **58**, 599, 1937.
- SOLOMON. — Sur le traitement et le pronostic des leucémies. *Strahlentherapie*, **56**, 526, 1936.
- SPRONG (A.A.). — Radiation of leukemia. *J. Kansas. Med. Soc.*, **42**, 102, 1941.
- STUHL. — Sur l'irradiation des zones hépatopoïétiques dans le traitement radiothérapique de la leucémie myéloïde. *Bull. Off. de la Soc. Franç. d'Electrol. et de Rad.*, avril 1933.
- TESCHENDORF. — Veber indicationem total bestrah-lunger. *Congr. Inter. de Rad. de Zurich*, 1934.
- TIVEY (H.). — Prognosis for survival in leukemias of childhood; review of litterature and proposal of simple method of reparting survival data for these diseases. *Pediatrics*, **10**, 48-59, 1952.
- The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemia. *Am. J. of Roentg. Rad. ther. and nuclear medecine*, **72**, juillet 1954.
- TUBIANA (M.). — Les isotopes radio-actifs en médecine et en biologie. Masson, édit., Paris, 1950.
- WIDMAN. — Results of roentg. intrait of leukemia. *Am. J. of roentg.*, **55**, 377, 1946.
- WINTROBE (M.M.) et HASENBUSCH (L.L.). — Chronic leukemia: The early phase of chronic leukemia, the results of treatment and the effects or complicating infections: a study of 86 adults. *Arch. Int. Med.*, **64**, 701, 1939.
- WINTROBE. — Clinical hematology. Lea and Febiger, Philadelphie, 3^e édition, 1952.
- Present state of nature and therapy of leukemia and related hemopathies. *Rev. Hemat.*, **4**, 593, 1949.

Il nous paraît utile de réduire cette bibliographie extensive et cependant très certainement incomplète à une bibliographie critique plus réduite, concernant les ouvrages qui nous ont rendu particulièrement service.

1. - Ouvrages apportant des informations d'ordre statistique sur la leucémie myéloïde

- COOKE. — Chronic Myelogenous leukemia in children. J. of. Pediatrics, **43**, mai 1953.
- KREBS (C.) et BICHEL (J.). — Résultat de la radiothérapie dans la leucémie myéloïde chronique. Act. Rad., **28**, 697, 1947.
- M.C. ALPIN, GOLDEN (R.) and EDSALL (K.S.). — Roentgentreatment of chronic leukemia. Am. J. of Roentg., **26**, 47, 1931.
- MARQUÈS (P.) et BÉTOULIÈRES (P.). — Les leucémies. Position actuelle de la radiothérapie. J. Radiol. et élect., **30**, 417-446, 1949.
- MINOT (G.R.), BUCKMAN (T.E.) and ISAACS (R.). — Chronic myelogenous leukemia age, incidence, duration and benefit derived from irradiation. J.A.M.A., **82**, 1489-1494, 1924.
- OSGOOD (E.E.) and SEAMAN (A.S.). — Treatment of chronic leukemia, results of therapy by titrated regularly spaced total body P 32 or roentgen irradiations. J.A.M.A., **150**, 1372, 1952.
- SHIMKIN (M.B.), METTIER (S.R.) and BIERMAN (H.R.). — Myelocytic leukemia: analysis of incidence, distribution and fatality, 1910, 1948. An. Int. Med., **35**, 194-212, 1951.
- WINTROBE (M.M.) and HASENBUSH (L.L.). — Chronic leukemia: the early phase chronic leukemia, the results of treatment and the effects of complicating infections: a study of 86 adults. Arch. Int. Med., **64**, 701, 1939.

2. - Applications des méthodes statistiques à la médecine

A) Ouvrages généraux.

- FISHER (R.A.). — Statistical methods for research workers. Oliver and Boyd Ed., Edimbourg, 10^e édition, 1946. Traduction franç. par Ivan Bertrand. Presses Univ. de France, Paris, 1947. Ce livre remarquable est conçu spécialement pour ceux qui veulent appliquer les méthodes statistiques à la biologie. Il contient le minimum de théorie.
- LAMOTTE (T.). — Introduction à la biologie quantitative : présentation et interprétation statistique des données numériques. Masson, éd., Paris, 1948.
- MORICE (E.), TISSERAND (M.) et REBOUL (J.). — Méthodes statistiques en médecine et en biologie. Masson, éd., Paris, 1947.

B) Travaux particuliers.

- BOAG (J.W.). — Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by **cancer** therapy. Journ. Roy. statistical Soc., Série B, **11**, 15-53, 1949.
- CHIPPAUX (Cl.). — Etude biométrique et statistique au cours de la **maladie de Biermer**. Thèse, Lyon, 1954.
- DREVON et TITTON. — Application des diagrammes de fréquence à l'étude des variations du cholestérol sérique dans le **cancer**. C. R. Soc. Biol., **142**, 974, 1948.
- DUPRÉ LA TOUR (S.J.) et Mlle KHAZEN (R.). — Etude statistique des **accouchements** à la maternité de Beyrouth, de juin 1948 à juillet 1951. Sem. Hôp. Paris, 2739, 1952.
- GOSSET (J.). — L'analyse des **statistiques chirurgicales**. Sem. Hôp. Paris, 3268, 1949.
- LEA (D.E.). — Biological assay of carcinogens. Cancer Research, **5**, 633-640, 1945.
- TIVEY. — The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic **leukemia**. Am. J. of Roentgen. - Radium Therapy and nuclear medicine, **72**, n° 1, July 1954.

3. - Généralités sur le radiophosphore et traitement de la
leucémie myéloïde par cet agent thérapeutique

- COLIEZ (R.), TUBIANA (M.) et PIERQUIN (B.). — Le phosphore radio-actif dans les leucémies chroniques. J. Rad. et électr., **33**, 682, 1952.
- LAWRENCE (J.H.), LOWRY, DOBSON (R.), LOW. BEER (B.V.) and BROWN (B.R.). — Chronic myelogenous leukemia. Study of 129 cases in which treatment was with radioactive phosphorus. J.A.M.A., **136**, 672-677, 1948.
- LOW. BEER (B.V.), BLAS and SCOFIELD. — Estimation of dosage for intravenously administrated P32. Am. J. Roentg., **67**, 28, 1952.
- MALLARMÉ, FAUBERT (R.) et NICOLLOS. — Le traitement des leucoses chroniques par le radiophosphore (75 cas), Sem. Hôp. Paris, 4241, 1954.
- MASAICHI SAWA, SEICHI AIDA and HIRONOBU WATANABE. — The effect of certain radioactive substances on the electrical activity of rabbits brain. Folia Psychiatria et neurologica japonica, **6**, n° 4, 1953.
- REINHARD (E.H.), MOORE (V.), BIERBAUM (O.S.) and MOORE (S.). — Radioactive phosphorus as a therapeutic agent. A review of the litterature and analysis of the results of treatment of 155 patients with various blood dyscrasias, lymphomas and other malignant neoplastic diseases. J. of Lab. and Clin. Med., p. 107, 1946.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — Origine de nos observations	11
• Période d'étude.....	11
• Sélection de nos observations.....	12
• Rédaction de la fiche d'enquête.....	20
CHAPITRE II. — Etiologie	23
— Sexe	23
— Age	26
1° Représentation graphique.....	26
2° Calcul des coefficients caractéristiques de la distribution.	29
a) Coefficient indiquant la tendance centrale..	29
b) Coefficient de dispersion.....	30
3° Comparaison avec la leucémie lymphoïde...	32
— Fréquence de la leucémie myéloïde en regard des autres leucémies ..	35
— Antécédents : renseignements étiologiques qu'ils peuvent apporter ..	36
CHAPITRE III. — Etude des symptômes	39
— Etude du symptôme initial.....	39
• Stade préclinique...	39
• Stade clinique.....	41
• Précision de la date du premier symptôme.....	42
— Intervalle de temps écoulé entre le premier signe clinique et le diagnostic ..	43
— Etude des autres symptômes.....	44

CHAPITRE IV. — Etude de la distribution des temps de survie	47
1 ^o Représentation graphique	47
2 ^o Asymétrie de la distribution	48
3 ^o Calcul des caractéristiques de la distribution	50
4 ^o Ajustement de la distribution expérimentale de survie et d'une distribution théorique	51
5 ^o Comparaison de notre distribution et de celles des autres auteurs	57
6 ^o Comparaison de la distribution de survie des hommes et des femmes	60
7 ^o Méthode de vraisemblance maximum	61
CHAPITRE V. — Etude de la corrélation entre le temps de survie et divers facteurs hématologiques et cliniques. Evolution terminale.	63
1 ^o Corrélation entre le temps de survie et le chiffre initial de de globules rouges	65
2 ^o Corrélation entre le temps de survie et le chiffre initial de globules blancs	69
3 ^o Corrélation entre le temps de survie et l'âge du malade au moment du début de sa leucémie	71
4 ^o Corrélation entre le temps de survie et le pourcentage de formes immatures figurant dans la formule initiale	71
5 ^o Corrélation entre le temps de survie et le pourcentage de formes immatures persistant dans la formule sanguine après la première série de rayons X	73
6 ^o Corrélation entre le temps de survie et le nombre de globu- les blancs persistant dans la formule, après la première série rayons X	73
7 ^o Corrélation entre le temps de survie et la durée de la rémis- sion ayant suivi la première série de rayons X	75
8 ^o Corrélation entre le temps de survie et la durée d'évolution de la maladie avant son diagnostic	76
9 ^o Corrélation entre le temps de survie et l'importance de la splénomégalie lors du premier examen	76
10 ^o Corrélation entre le temps de survie et certains signes cli- niques particuliers	78
— Manifestations cutanées	78
— Douleurs osseuses	78
— Ganglions	79
— Hépatomégalie	79
— Manifestations rénales	80
— Infections	80

— Thromboses leucémiques	81
— Hémorragies	81
11° Evolution terminale	82

CHAPITRE VI. — Le traitement radiothérapique de la leucémie myéloïde. Appréciation statistique de son efficacité

— La roentgenthérapie locale	85
• L'irradiation splénique	85
- Technique des petits champs	86
- Technique des grands champs	86
• L'irradiation des os	86
— La roentgenthérapie totale	87
— Les méthodes de traitement utilisées pour nos malades	90
— Appréciation statistique de l'efficacité du traitement radiothérapique de la leucémie myéloïde	93
• Difficultés du problème	93
• Utilité du traitement	94
— Action des rayons X sur les éléments figurés du sang et sur certains facteurs cliniques	98
• Généralités	98
• Action des rayons X sur les globules rouges	99
• Action des rayons X sur les globules blancs	101
• Action des rayons X sur la formule leucocytaire	103
• Action des rayons X sur les plaquettes	103
• Action des rayons X sur la moelle	103
• Action des rayons X sur la rate	103
• Action des rayons X sur l'état général	104
— Incidents et accidents de la radiothérapie	105
• Incidents mineurs	105
• Incidents majeurs et accidents	106
— Comparaison de nos résultats avec ceux des autres statistiques	108

CHAPITRE VII. — Le traitement de la leucémie myéloïde par le radiophosphore

— Nature du radiophosphore. Préparation. Désintégration, caractéristiques de la radiation. Dosimétrie	110
— Le métabolisme du radiophosphore	113

— Retentissement du radiophosphore sur le tracé électro-encéphalographique	117
— Technique et doses utilisées dans le traitement de nos malades	118
— Etude de nos observations	123
— Discussion	156
• Action sur les globules rouges	156
• Action sur les globules blancs	157
• Action sur les plaquettes	159
• Action sur la splénomégalie	160
• Action sur l'état général	160
• Rémissions	161
• Survie	162
• Evolution terminale	163
• Incidents et accidents	164
• Indications et contre-indications du radiophosphore	165
CONCLUSIONS	169
BIBLIOGRAPHIE	175
